

Papillome in der dynamischen MR-Mammographie: Morphologie & Kinetik

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Vera Schlotzer

geboren am 16. Februar 1979 in Heidelberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dipl. Chem. Kaiser
2. Prof. Dr. med. Gottschild
3. Prof. Dr. med. Schulz-Wendtland

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.02.2005

Tag der Promotion: 14.06.2005

1. Zusammenfassung

Die MR-Mammographie (MRM) etabliert sich zunehmend als Zusatzdiagnostik zum Ausschluß invasiver und präinvasiver Karzinome, sowie zur Abklärung unklarer Befunde. Im Gegensatz zu vielen Studien, die das Verhalten von Fibroadenomen und invasiven Karzinomen in der MRM thematisieren, wurde über die Gruppe der Papillome bisher wenig veröffentlicht, obwohl sie in der vorliegenden Studie in 31 von 70 Fällen Ursache falsch positiver Bewertung waren.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv ohne Kenntnis der Histologie alle MR-Untersuchungen von 1035 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik, die zwischen 1994 und 2001 eine MRM erhalten hatten und bei denen eine retrograde Analyse der Patientendaten möglich war, schematisch ausgewertet. Die Bewertung und Befundung erfolgte durch zwei auf dem Gebiet der MRM erfahrene Radiologen im Konsens. Die Untersucher waren bezüglich der Histologie geblindet. Von 108 histologisch verifizierten Papillomen wurden alle 70 Papillome in die Studie eingeschlossen, bei denen im Anschluß an die schematische Herdbeschreibung eine eindeutige Zuordnung des Herdbefundes in der MRM zum histologisch verifizierten Papillom möglich war.

Papillome werden in Abhängigkeit ihrer Lokalisation und Anzahl unterteilt in solitäre Papillome zentraler Drüsengänge, solitäre oder multiple Papillome peripherer Ductus. Studien berichten, daß ca. ein Viertel der peripher lokalisierten Papillome maligne Zellproliferationen enthalten, die sich innerhalb bzw. in Randstrukturen des Papilloms befinden. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal das Verhalten bezüglich morphologischer und kinetischer Charakteristika von 13 Papillomen, bei denen sich histologisch Übergänge zu in-situ Karzinomen innerhalb bzw. in Randstrukturen des Papilloms nachweisen ließen (Papillome der Gruppe b), von 57 Papillomen, deren Entstehungs- und Wachstumsprozeß ausschließlich benigne ist (Papillome der Gruppe a), getrennt analysiert.

38 Papillome der 57 Papillome der Gruppe a reichert herdförmig verstärkt Kontrastmittel (KM) an (66,7%); 19 zeigten keine verstärkte KM-Anreicherung im Vergleich zum umgebenden Gewebe (33,3%). Die 38 KM-anreichernden Papillome der Gruppe a stellten sich in 52,6% (20/38) als glatt berandete Strukturen dar. Eine runde Form und eine inhomogene Binnenstruktur fanden sich in je 57,9% (22/38). Die Signalintensität war in der

T1-Wichtung in 63,2% (24/38) isointens, in der T2-Wichtung in 86,4% (33/38) hypointens zum umgebenden Parenchym. Flüssigkeitsgefüllte Gänge waren in 15,8% (6/38), erweiterte Gänge in 13,2% (5/38) erkennbar. Das KM-Verhalten zeigte in 55,3% (21/38) ein homogenes Anreicherungsmuster. Ein karzinomtypisches Enhancement im Sinne eines Plateau-Phänomens war in 34,2% (13/38) bzw. im Sinne eines Wash-out-Phänomens in 42,1% (16/38) vorhanden. Ein Blooming-Zeichen (Rand des Herdes in der ersten Messung nach Kontrastmittelapplikation scharf, danach zunehmend unscharf über den zeitlichen Verlauf der Messung) zeigten 28,9% (11/38).

Die 13 Papillome der Gruppe b reicherten zu 92,3% (12/13) KM an. In einem Fall zeigte sich keine herdförmige Anreicherung. Dabei handelte es sich um ein lobuläres Carcinoma in-situ G1 bei zusätzlicher intraduktaler Papillomatose. 12 KM-anreichernde Papillome der Gruppe b stellten sich in je 66,7% (8/12) als unscharf berandete, runde Struktur dar. 83,3% (10/12) besaßen eine inhomogene Binnenstruktur. Die Signalintensität war in der T1-Wichtung in 75% (9/12) isointens und in der T2-Wichtung in 83,3% (10/12) hypointens zum umliegenden Gewebe. Flüssigkeitsgefüllte Gänge waren bei 8,3% (1/12) und Duktectasien in 16,7% (2/12) vorhanden. Die KM-Aufnahme zeigte in 50% (6/12) ein inhomogenes Muster.

Malignomsuspektes zentripetales Enhancement fand sich bei 16,7% (2/12).

Karzinomtypisches KM-Verhalten im Sinne eines Plateaus oder eines Wash-outs hatten 25% (3/12) bzw. 41,7% (5/12). Das Blooming-Zeichen war bei 25% (3/12) positiv.

Das Auftreten eines malignomtypischen KM-Verhaltens in Sinne des Plateau- oder „Wash-out-Phänomens“ in insgesamt 76,3% (29/38) ist hauptverantwortlich für 31 als Malignom befundene Papillome. Merkmalskombinationen, Plateau/Wash-out plus unscharfer Rand bzw. plus zentripetales Enhancement bzw. plus positives Blooming-Zeichen bzw. plus hypointenses Signal in der T2-Wichtung bzw. plus perifokales Ödem, traten bei 514 invasiven und nicht-invasiven Karzinomen signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Die genannten Kombinationen detektieren ein Malignom aber nur mit einer Sensitivität von maximal 83,3% (428/514) bei der Kombination Plateau/Wash-out und Hypointensität in T2. Weitere Studien werden nötig sein, um die hier vorgelegten ersten Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen. Durch die Anwendung einer MR-gestützten Biopsietechnik könnten Erklärungsmodelle für bestimmte MR-mammographische Beobachtungen histopathologisch korreliert werden. Daraus gewonnene Erkenntnisse könnten ohne negative Auswirkungen auf die Sensitivität die Spezifität der MR-Mammographie erhöhen.

2. Einleitung

Das Papillom ist einer der häufigsten benignen Mammatumoren und manifestiert sich klinisch in bis zu 88% mit einseitiger, meist blutiger Mamillensekretion (Haagensen, 1986; Tavassoli, 1992; Woods et al., 1992). Im Gegensatz zu den Papillomen anderer Lokalisation wie z.B. in der nasopharyngealen Region und der Cervix uteri oder der Haut, ist die Entstehung eines Papilloms in der Mamma nicht durch eine Infektion mit Humanen Papillomaviren verursacht (Manvi et al., 2001). Bekannt ist, daß bei papillären Läsionen der Mamma die Expression des Regulatorproteins Cyclin D1 erhöht ist, das den Übertritt von der G1-Phase in die Synthesephase des Zellzyklus induziert (Petrides, 1997; Saddik et al., 1999). In Abhängigkeit von der Konzentration des Cyclins proliferieren die betroffenen Zellen verstärkt und es kommt zur Geschwulstbildung bis hin zum papillären Karzinom.

Histopathologisch werden solitäre Papillome in zentralen von solitären Papillomen in peripheren Drüsengängen der Mamma, sowie von multiplen Papillomen peripherer Gangstrukturen unterschieden. Das solitäre zentrale Papillom ist die häufigste papilläre Läsion und betrifft überwiegend Frauen zwischen 30 und 50 Jahren. Das peripher multiple Papillom, das vor allem bei Frauen unter 50 Jahren auftritt und das peripher solitäre Papillom, das bevorzugt bei Patientinnen zwischen 50 und 80 Jahren vorkommt, sind seltener (Haagensen et al., 1951; Cardenosa und Eklund, 1991; Kalisher et al., 1998). Die meisten Autoren werten multiple Papillome als Präkanzerosen. Bei rund 25% aller Papillome finden sich innerhalb oder in Randstrukturen bereits Übergänge zu nicht-invasiven Karzinomen (Haagensen, 1971; Murad et al., 1981; Ohuchi et al., 1984).

Leitsymptom der Papillome ist die einseitig sezernierende Mamille. Auffälligkeiten finden sich auch in der Palpation sowie der Mammographie in Form von Kalzifikationen und/oder Verdichtungen, deren differentialdiagnostische Abgrenzung vom Karzinom schwer oder gar unmöglich ist (Kalisher et al., 1998). Rund 10% der Patientinnen leiden unter Mamillensekretion, die auf Grund von Beschwerden im Bereich der Brust einen Arzt konsultieren (Heywang-Köbrunner et al., 1993). Dieses Symptom ist meist benigner Ätiologie, jedoch liegt diesem in 7 bis 31% ein maligner Prozess zugrunde (Tabàr et al., 1983; Van Zee et al., 1998).

Bei der diagnostischen Abklärung der Mamillensekretion kommt neben der Mammo- und/oder der Sonographie üblicherweise die Galaktographie zum Einsatz. Diese Methode zeigt, ob die kontrastgefüllten Drüsengänge verändert oder regelrecht sind und wo die Veränderungen lokalisiert sind. Spezifische Malignomkriterien sind jedoch nicht vorhanden (Logan-Young und Hoffmann, 1994; Cardenosa, 1997; Jackson, 1997). Zusätzlich kann das Sekret zytologisch untersucht werden; die Spezifität ist mit ca. 94% (153/ 157) zwar sehr hoch, allerdings ist dieses Verfahren mit rund 31% (5/ 16) nicht sehr sensitiv (Foulot et al., 1988; Dinkel et al., 2001).

Mit einer Sensitivität zwischen 86-100% gilt die MR-Mammographie (MRM) derzeit als sensitivste Methode für die Diagnose und Differentialdiagnose bei invasiven Mammakarzinomen (Kaiser und Zeitler, 1985; Heywang-Köbrunner et al., 1985; Harms und Flaming, 1993; Gilles et al., 1994). Sie kommt zunehmend als Zusatzdiagnostikum zum Einsatz, wenn die Aussagekraft üblicher Routinemethoden wie Mammographie, Sonographie, Galaktographie bei sezernierender Mamille nicht ausreichend war.

Die Angaben bezüglich der Spezifität schwanken jedoch erheblich und liegen zwischen 28% und 99% bei einem Mittelwert von 70% (Harms und Flaming, 1993; Kaiser, 1993; Heywang-Köbrunner und Viehweg, 1994; Gilles et al., 1994). In der vorliegenden Studie zeigen besonders die Papillome häufig malignomtypische Kontrastmittelanreicherungen und bedingen damit falsch-positive MR-Befunde.

3. Grundlagen

3.1. Die normale weibliche Brust

Die normale Brust einer erwachsenen Frau besteht aus einem epithelialen und einem mesenchymalen Anteil. Der Drüsenkörper stellt die epitheliale Komponente dar und ist aus 15-20 Drüsenlappen aufgebaut. Die einzelnen Drüsenlappen besitzen jeweils einen Ausführungsgang, der sich an der Mamille zu einem Milchsinus erweitert. Die segmentalen Ausführungsgänge zweigen sich peripher in subsegmentale Gänge auf, an die sich die traubenförmig angeordneten Terminal Duct Lobular Units (TDLU) anschließen. Die TDLU's bestehen ihrerseits aus den Lobuli, den intra- und extralobulären terminalen Ductus (ITD bzw. ETD).

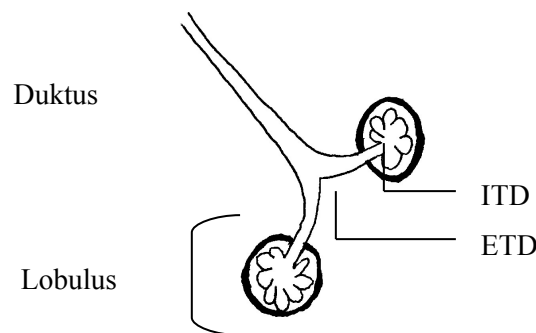


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Terminal Duct Lobular Unit (TDLU)

Das Stroma stellt den mesenchymalen Anteil dar und besteht aus Binde- und Fettgewebe, das dem Drüsenkörper als Stützgerüst dient. Die ableitenden Lymphgefäße ziehen hauptsächlich zur lateralen Halsregion und in die axillären Lymphknoten. Von hier erfolgt der weitere Lymphabfluss in die Halsregion. Die parasternalen Lymphknoten sind für die Drainage aus medialen Anteilen der Mamma verantwortlich und leiten die Lymphe intrathorakal ab, wobei mögliche Verbindungen zur Gegenseite entstehen (Ohuchi et al., 1984; Wittekind und Riede, 1999)

3.2. Das Mammakarzinom

Der Begriff „Mammakarzinom“ umfaßt eine Reihe histopathologisch unterschiedlicher Läsionen. Am häufigsten wird das invasiv duktales Karzinom nachgewiesen (Abb.2) (Wittekind und Riede, 1999).

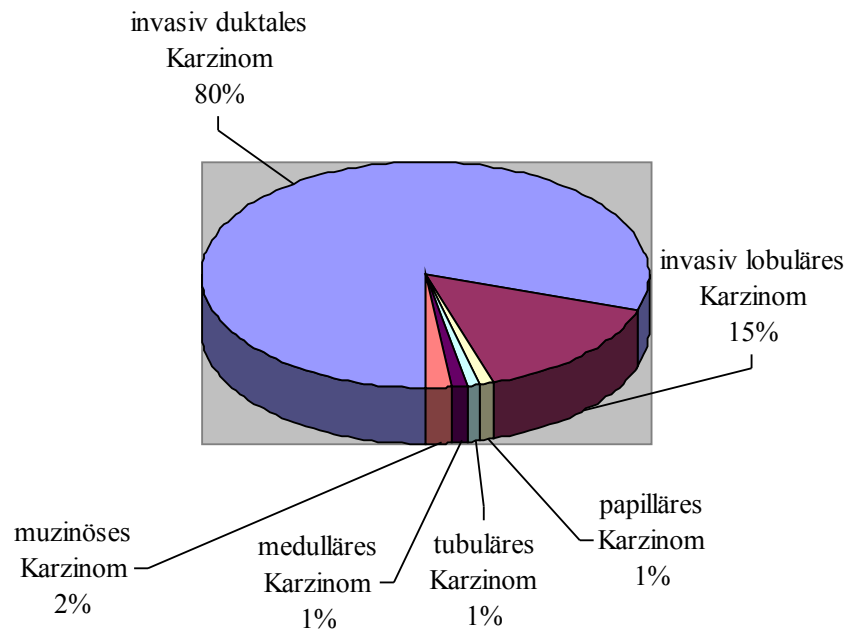


Abb. 2 : Häufigkeitsverteilung histopathologisch unterschiedener Mammakarzinome (Böcker und Kunze, 2001)

Einige Autoren beschreiben die Entwicklung des invasiv duktales Karzinoms ausgehend von der duktales Hyperplasie über die atypische duktales Hyperplasie zum duktales Carcinoma-in-situ (Frykberg und Bland, 1993) das formalpathogenetisch als direkte Vorstufe des invasiv duktales Karzinoms gesehen werden kann. Weniger häufig sind das invasiv lobuläre und das invasiv papilläre Karzinom, die analog zum duktales entsprechende lobuläre bzw. papilläre Vorläufer besitzen, weiter das tubuläre, das muzinöse und das medulläre Karzinom.

3.2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern (Wittekind und Riede, 1999). In Deutschland erkrankt etwa jede 10. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Hölzel et al., 1996). Nach Angaben des Krebsregisters des Saarlandes war im Jahr 1995 die Brustdrüse mit 24,9% der Krebsneuerkrankungen der Frau am häufigsten betroffen (Krebsregister Saarland, 1995). Dem Robert-Koch-Institut (RKI) zufolge stieg diese Zahl bis zum Jahre 1998 auf 26% an, so daß jährlich mehr als 46.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs erkranken, 19.000 (41,3%) davon sind jünger als 60 Jahre. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren liegt das mittlere Erkrankungsalter

für Mammakarzinome 3 Jahre unter dem mittleren Krebserkrankungsalter. Immer häufiger sind junge Frauen betroffen. Das Robert-Koch-Institut gibt den Anteil des Mammakarzinoms an Krebsneuerkrankungen der unter 60-jährigen mit 36% an (RKI, 2002). Epidemiologische Studien haben weiterhin gezeigt, daß die Inzidenz eine unterschiedliche geographische Verteilung aufweist, deren Häufigkeitsmaximum in Schweden und deren Minimum in Japan liegt (Tominaga und Kuroishi, 1995; RKI, 2002). Die Bundesrepublik liegt im EU-weiten Vergleich der Erkrankungsraten im unteren Drittel, wesentlich höher ist die Rate in den Niederlanden, Dänemark, Finnland und in Schweden, in südeuropäischen Ländern wie Spanien ist sie hingegen niedriger. Ökologische und genetische Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen bzw. Bevölkerungsgruppen könnten echte Differenzen bezüglich der Prävalenz des Mammakarzinoms bewirken. Scheinbare Unterschiede könnten durch die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen staatlicher Screeningprogramme hinzukommen, weil durch das Screening eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, Karzinome, auch wenn sie sehr klein sind, zu entdecken. (Andersson et al., 1988; Bunker et al., 1998 ; Nyström et al., 1996 ; Taylor und Boyages, 2001).

3.2.2 Prognose

In Deutschland ist das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache der Frau (Becker und Wahrendorf, 1998). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt heute in Deutschland im Mittel bei 73%. Eine Frau, die an einem Mammakarzinom erkrankt ist, büßt im Durchschnitt einen Verlust an Lebenserwartung von 6 Jahren ein, die Gesamtbevölkerung verliert dadurch insgesamt 296.300 Lebensjahre (RKI, 2002).

Prognostisch bedeutsame Faktoren sind vor allem der Lymphknoten- und Rezeptorstatus, der Differenzierungsgrad und die genaue histopathologisch diagnostizierte Karzinomart (Bässler, 1997). Das papilläre Karzinom beispielsweise hat bezüglich Klinik und Überlebenszeiten eine relativ günstige Prognose. Dies gilt auch für das tubuläre und das muzinöse Karzinom (Bässler, 1997).

3.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren, die die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigen, sind neben der genetischen Prädisposition durch BRCA-1 und BRCA-2 eine frühe Menarche, späte Menopause und/oder Kinderlosigkeit oder höheres Alter bei der Geburt des 1. Kindes (Miki et al., 1994). Das Relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken steigt mit jedem Lebensjahr, das

eine Frau bei der Geburt des 1. Kindes aufweist, um 3% (Beral et al., 2002). Als Hauptrisikofaktor für eine Krebsneuerkrankung gilt das Lebensalter (Pike et. al., 1987). Im Gegensatz zu früheren Studien haben Cahn et al. bereits 1997 darauf hingewiesen, daß Hormone im Rahmen einer Hormonersatztherapie das Auftreten von Läsionen wie sklerosierende Adenose, intraduktale Papillome und epitheliale Hyperplasie mit Atypien begünstigen, die das Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms erhöhen (Page et. al., 1978; Dupont und Page, 1985; Cahn et al., 1997; Kenemans et al., 1997). Immerhin 50% der Mammakarzinome entwickeln sich auf dem Boden derartiger Veränderungen (Thomas, 1996). Die Women's Health Initiative belegte in einer Studie, an der ca. 16.000 Frauen zwischen 50 und 79 Jahren teilgenommen hatten, einen Anstieg des Anteils der an Brustkrebs erkrankten Frauen um 26% (38 vs. 30/ 10 000) in der Gruppe der Teilnehmerinnen, die im Gegensatz zur Placebokontrollgruppe ca. 5 Jahre lang eine Hormonersatztherapie bekamen (Rossouw und Anderson, 2002).

3.3. Benigne Läsionen

Die benignen Veränderungen der Mamma spielen vor allem im Hinblick auf differential-diagnostische Schwierigkeiten zu Karzinomen und Entartungsrisiko eine bedeutende Rolle (Ohuchi et al., 1984; Boné et al., 1995). Zu nennen sind hier neben seltenen Veränderungen wie dem Cystadenoma phylloides und den reinen Adenomen, die häufig auftretenden: verschiedene Mastopathieformen, Zysten, Fibroadenome und Papillome. Die daraus resultierenden, teils unnötigen therapeutischen Konsequenzen sind nicht nur aus ökonomischer Sicht von erheblicher Relevanz, sondern bedeuten immer auch eine große psychische Belastung für jede Frau (Baker, 1982; Scott, 1982; Choucair et al., 1988; Rieber et al., 1997a).

3.4 Das Papillom

Papillome der Mamma entstehen durch verstärkte Proliferationstendenz von benignen Epithelzellen, die einem fibrovaskulären Stroma aufsitzen. Haagensen et al. forderten eine Unterscheidung zwischen den mikroskopisch-erkennbaren benignen papillären Neoplasien und den makroskopisch erkennbaren, da erstere zur Multizentrität tendierten und potentielle Präkanzerosen darstellten (Haagensen et al., 1951). Der Hypothese, Papillome seien Präkanzerosen, wurde zuerst anhand von follow-up Studien nachgegangen, die zeigten, daß das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei Patientinnen mit einem einzelnen

Papillom ohne Zellatypien erhöht war und mit dem Auftreten von Atypien weiter anstieg (Carter, 1977). Das größte Risiko (33% (2/6)) trugen Patientinnen mit multiplen Papillomen. Die Ergebnisse anderer follow-up Studien waren allerdings gegensätzlich. Carter führte dies darauf zurück, daß bei den Patientinnen letztgenannter Studien ein prozentual größerer Anteil mastektomiert wurde, und daß jene Papillome, die stärkere Atypien aufwiesen und deren maligne Entartung theoretisch am wahrscheinlichsten war, eher zu einer Mastektomie führten. Dadurch trat ein Karzinom in der Verlaufskontrolle seltener auf (Lewison und Lyon, 1953; Hendrick, 1957; Kraus und Neubecker, 1962; Carter, 1977). Ob das Papillom selbst der Ursprung maligner Transformation ist oder nur Begleiterscheinung anderer karzinogener Veränderungen, kann allerdings nicht mit follow-up Studien, sondern nur histopathologisch untersucht werden. Indizien ergeben sich aus den fließenden Übergängen zwischen Papillomen mit leichten Zellatypien bis hin zu papillären in-situ, mikro- und makroinvasiven Karzinomen (Bässler, 1997). Weitere Hinweise liefert eine Untersuchung, bei der Gewebsmaterial, das ein oder mehrere Papillome enthielt, genauestmöglich histologisch aufbereitet und die Beziehung pathologischer Veränderungen zu anatomischen Strukturen durch eine dreidimensionale Rekonstruktion dargestellt wurde. So waren unter 25 Papillomen 9 solitär zentrale, 1 solitär peripheres und 15 multiple periphere Papillome. Zusätzliche Malignome, die sich innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms befanden, wurden bei 6 der 25 Papillome gefunden (Ohuchi et al., 1984). Dies waren 5 in-situ und ein invasives Karzinom. Alle 6 Malignome traten bei Papillomen peripherer Drüsenstrukturen auf (Abb. 3).

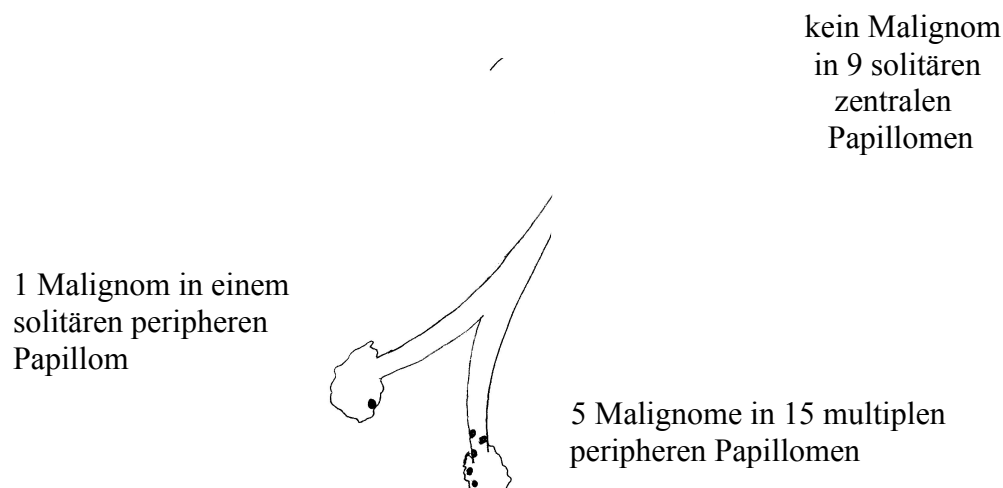


Abb. 3: Malignomprävalenz bezüglich der Lokalisation in der Studie von Ohuchi et al., 1984
Eine Erklärung für die erhöhte Entartungswahrscheinlichkeit peripher lokalisierter Papillome wurde unter anderem darin gesehen, daß die terminalen Drüsenabschnitte sehr proliferationsaktiv sind und als häufigster Ausgangsort der duktaalen Karzinome gelten (Wellings und Jensen, 1973). Die bisherige Unterteilung in solitäre und multiple Papillome

wurde durch die Lokalisationsbezeichnung zentral und peripher ergänzt (Ohuchi et al., 1984). Die peripheren Papillome, die fast immer multipel auftraten, zeigten grundlegende Unterschiede im Bezug auf ihre Ausbreitungstendenz. Auch wenn sie solitär auftraten, breiteten sie sich in die größeren Gänge aus, während die großen, zentralen Papillome kein ausbreitendes Wachstum in die Peripherie der Gänge aufwiesen, sondern auf die zentralen großen Gänge beschränkt blieben (Ohuchi et al., 1984). Die oben genannte Literatur ergibt, daß die Entartung eines Papilloms damit zwar nicht direkt bewiesen wurde, es jedoch sehr wahrscheinlich ist, daß periphere Papillome entarten können und zwar wesentlich häufiger als das für zentrale Papillome zu erwarten ist (Haagensen et al., 1951; Lewison und Lyon, 1953; Hendrick, 1957; Kraus und Neubecker, 1962; Carter, 1977; Ohuchi, et al. 1984; Bässler, 1997).

3.4.1 Hätten sich aus den in-situ Karzinomen innerhalb der Papillome klinische Konsequenzen ergeben?

Raju und Vertes beschreiben 12 Patientinnen, bei denen ein Papillom mit atypischer Proliferation im Sinne von atypischer ductaler Hyperplasie oder DCIS biopsiert, aber nicht entfernt, sondern durch Verlaufskontrollen überwacht wurde. Bei keiner Patientin trat ein ipsilaterales invasives Karzinom in den nachfolgenden 4 bis 20 Jahren auf (Raju und Vertes, 1996). Allerdings waren nur drei Patientinnen komplett unauffällig bezüglich Erkrankungen der Mamma, so daß zumindest die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen erhöht zu sein scheint. Die Autoren selbst schränkten ihre Aussagen stark ein, da die Fallzahlen zu klein und die Zeit der Verlaufskontrolle zu kurz seien. Generell legen Autopsie-Studien den Verdacht nahe, daß nur etwa ein Drittel aller in-situ Karzinome klinische Relevanz besitzen. Die übrigen zwei Drittel verlaufen klinisch stumm und haben keinen Einfluß auf die Lebenserwartung (Andersen et al., 1985).

3.4.2 Histologische Unterscheidungskriterien zwischen Papillomen und papillären Karzinomen

Neben zytologischen Kriterien der Malignität wie Hyperchromasie der Zellkerne, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns und erhöhte mitotische Aktivität, findet sich bei papillären Karzinomen ein monotones Zellbild. Architekturstörungen zeigen sich in der Mehrreihigkeit des Epithels, dem verminderten bzw. fehlenden Myoepithel und dem weitgehenden bis völligen Fehlen eines fibrösen Stromas. Die Unterscheidung zwischen einem Papillom mit starken Atypien und einem papillären in-situ Karzinom kann im

Einzelfall sehr schwer sein und erfordert immunhistochemische Zusatzuntersuchungen (Bässler, 1997). Der Nachweis von CEA ist nur bei einem Karzinom möglich, dagegen mißlingt hier der Nachweis von S-100-Protein, einem calciumbindenden Protein, das an der Transkription und der Regulation des Zellzyklus beteiligt ist. Die Aktinnachweisreaktion fehlt beim Karzinom ebenfalls oder ist nur schwach ausgeprägt (Bässler, 1997).

3.4.3 Klinik des Papilloms

Die Lokalisation und das histologische Korrelat des Papilloms prägen das klinische Bild. Das *solitäre zentrale* Papillom, bestehend aus einem baumartig verzweigten fibrovaskulären Stroma, das von einer leicht blutenden Epithelschicht bedeckt ist, ist die häufigste Papillomart und tritt am häufigsten bei Frauen zwischen 30-50 Jahren auf (Abb. 4) (Haagensen et al., 1951; Peyster und Kalisher, 1979; Murad et al., 1981; Page und Anderson, 1987; Cardenosa und Eklund, 1991). Klinisch auffällig ist häufig eine serös oder blutig sezernierende Mamille. Mammographisch finden sich kleine Anhäufungen von maulbeerartig konfigurierten Kalzifikationen, eine scharf begrenzte Verdichtung, sowie ein einzelner erweiterter Milchgang (Cardenosa und Eklund, 1991). In der Galaktographie offenbaren sich Gangabbrüche oder –obstruktionen. Komplikationen in Form einer Galaktophoritis können sich aus der Obstruktion des Drüsenganges mit nachfolgender Sekretretention ergeben (Bässler, 1997).

Multiple periphere Papillome treten im Vergleich zu zentralen Papillomen eher bei jüngeren Patientinnen auf und gehen wesentlich seltener mit Mamillensekretion einher (Kalisher et al., 1998). Die Galaktographie, deren Indikation auf das Symptom der sezernierenden Mamille beschränkt ist, kommt hier deshalb sehr selten zur Anwendung. In den Ausnahmefällen, in denen eine Galaktographie durchgeführt wird, zeigen sich dann meist multiple Gangabbrüche peripherer Ductus. Das mammographische Bild beinhaltet multiple kleine glatt berandete Densitäten, prominente knötchenförmige Ductus, häufig bilateral oder peripher angesiedelte Mikrokalzifikationen (Cardenosa und Eklund, 1991; Powell und Stelling, 1994). Durch das fingerartige Wachstum in größere Gänge hinein ergibt sich histologisch das Bild einer Pseudoinfiltration. Die operative Entfernung in-toto ist dadurch erschwert und die Rezidivneigung höher (Kalisher et al., 1998).

Das *solitäre periphere* Papillom hat zwar ein sehr ähnliches histologisches Erscheinungsbild wie das solitäre zentrale Papillom, aber durch den Grad der Sklerose und der gelegentlich auftretenden Fibrose in der Peripherie des Papilloms entsteht hier wie beim multiplen peripheren Papillom das Bild der Pseudoinfiltration (Kalisher et al., 1998). Mammographisch

imponiert es durch peripher gelegene Mikrokalzifikationen sowie unscharf begrenzte kleinste Verdichtungsherde. Solitäre periphere Papillome treten am häufigsten bei Patientinnen im Alter von 50-80 Jahren auf. Mamillensekretion ist selten. Das Erkrankungsalter und die mammographischen Veränderungen machen die diagnostische Abgrenzung zum Mammakarzinom unmöglich. Eine Biopsie sichert zwar die Diagnose des Papilloms, erlaubt jedoch nicht den Ausschluß multiplen Auftretens (Kalisher et al., 1998).

3.4.4 Das Symptom der sezernierenden Mamille

Die häufigsten Ursachen einseitiger Mamillensekretion sind Papillome und fibroadenomatöse Läsionen (Pilleron, 1975; Rimsten et al., 1976). Malignome als Ursache der spontanen, unilateral sezernierenden Mamille eines einzelnen Ductus finden sich in 4-31%, die Mehrheit der Autoren berichtet eine Inzidenz von nur etwa 10-15%, meist ist dann das Malignom auch schon palpabel (Di Pietro et al., 1979; Amaaki et al., 1974; Tabàr et al., 1983; Devitt, 1985). Aber auch ohne Palpationsbefund sind insbesondere bei zunehmendem Alter der Patientin persistierende, spontane, blutige, serös-blutige, seröse oder aus einem einzelnen Ductus resultierende Mamillensekretion malignomverdächtig und bedürfen einer weiteren diagnostischen Abklärung (Leis, 1989).

Einige Autoren messen der Art des Sekrets in bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer malignen Ätiologie Bedeutung zu. Leis berichtet, daß 33% seiner Patienten mit serös sezernierender Mamille und 19% mit blutig sezernierender Mamille ein Mammakarzinom hatten. Bei Tabàr, et al. lag das Risiko eines zugrundeliegenden Malignoms bei blutiger Sekretion bei 13% (15/120), bei seröser Sekretion bei 6% (3/54) (Tabàr et al., 1983). Bei anderen Autoren finden sich jedoch keine Unterschiede der Karzinomprävalenz bei seröser oder blutiger Absonderung (Van Zee et al., 1998).

Bilaterales Auftreten ist fast immer Ausdruck einer endokrinen Dysfunktion, die endogen durch ein Prolaktinom oder exogen-medikamentös, meist durch Dopaminantagonisten, verursacht wird (Feige et al. 2001).

3.5 Mammadiagnostik

Bei der Primärdiagnostik stehen die klinische Untersuchung und die Erhebung der Anamnese im Vordergrund. Die klinische Untersuchung umfaßt Inspektion und Palpation der Mammae, sowie der axillären und supraaxillären Lymphknoten. Ergeben sich hierbei verdächtige Befunde, werden zusätzliche diagnostische Verfahren angewandt.

3.5.1. Mammographie

Ein staatliches Mammographie-Screening-Programm nach dem Vorbild anderer europäischer Länder wie Schweden befindet sich in Deutschland noch in der Planung. Obwohl die Mammographie von den Krankenkassen als Vorsorgediagnostik anerkannt ist und die Kosten von den Kassen erstattet werden, wird in Deutschland ein Mammakarzinom in den meisten Fällen immer noch mittels Palpation durch den Arzt oder durch die Patientin selbst entdeckt, obwohl dies keine geeignete Früherkennung gewährleistet (Schleicher und Ammon, 1998). In anderen Ländern mit staatlichen Screeningprogrammen wurde der Nutzen eines Mammographiescreenings in mehreren Studien bereits belegt. So konnte z.B. in der Malmö-Studie eine Abnahme der Mortalität des Mammakarzinoms bei Frauen über 55 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Andersson et al., 1988). Im Vergleich zu Patientinnen zwischen 50 und 64 Jahren profitieren auch Patientinnen zwischen 40 und 49 Jahren von einem Screening (Curpen et al., 1995). Allerdings beschreiben Gotzsche und Olsen Fehler in der statistischen Auswertung dieser Studien, nach deren Korrektur der Nachweis einer Senkung der Mortalität bei Mammakarzinomen durch Screening-Mammographie nicht mehr nachweisbar sei (Gotsche und Olsen, 2000). Diese Vorwürfe wurden allerdings für die schwedischen Screeningstudien (Malmö- 1 und 2, Two-country-, Stockholm- und Göteborg-Studie) als wissenschaftlich unbegründet und irreführend von anderen Autoren in jüngster Zeit zurückgewiesen (Nyström et al., 2002).

3.5.1.1 Technik:

Durch Verwendung spezieller Röntgenröhren mit einer Röhrenspannung von ca. 30 kV werden weiche Röntgenstrahlen erzeugt, die für den Weichteilkontrast verantwortlich sind. Die Verwendung von weicher Strahlung geht mit einer höheren Streustrahlung einher, die die Strahlenexposition des Mammagewebes erhöht. Um die Strahlenexposition zu reduzieren, werden die Mammae komprimiert. Die Bildqualität (Kontrast) wird durch die Kompression ebenfalls verbessert. Die Aufnahmen werden in zwei Ebenen unter Verwendung von hoch sensiblen Film-Folien-Systemen und Streustrahlenrastern angefertigt (Oestmann, 2002).

Die Mammographie ist das bisher einzige diagnostische Verfahren, bei dem ein Screeningeffekt nachgewiesen ist (Tabàr und Gad, 1981; Nyström et al., 2002). Nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie sollte sich jede Frau zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr einer Basismammographie unterziehen und ab dem 40. Lebensjahr

alle zwei Jahre eine Mammographie durchführen lassen (Deutsche Gesellschaft für Senologie, 1985). Diese Ansicht wird kontrovers diskutiert, da der Nutzen einer frühzeitigen Diagnostik und die erhöhten Kosten durch die Untersuchung und deren Folge unterschiedlich beurteilt werden. Durch die Einführung der Screening-Mammographie erhöhte sich beispielsweise in den entsprechenden Ländern die unnötige Biopsierate um bis zu 65% (Choucair et al., 1988). Die so verursachten Folgekosten betragen rund ein Drittel der Screeninggesamtkosten (Lidbrink et al., 1996).

Neben der hohen Sensitivität von 90% bei normalen bis involutierten Mammæ ist vor allem die Möglichkeit der Detektion von Mikrokalk ein großer Vorteil der Röntgenmammographie (Keßler et al., 1995). Ca. 15-30% der histologisch verifizierten invasiven und 40-80% der histologisch verifizierten in-situ Karzinome, aber auch Papillome erzeugen polymorphe, in Gruppen angeordnete suspekte Mikrokalzifikationen (Goedde et al., 1992).

Die eingeschränkte Beurteilbarkeit von röntgendichtem Mammagewebe, Narbengewebe bei Zustand nach Biopsie oder Brusterhaltender Therapie, Brustwandnahe oder axilläre Läsionen, Ödemen nach Radiatio, Beurteilung von Implantaten und umliegendem Gewebe, sowie die Kontraindikation während der Schwangerschaft sind jedoch erhebliche Nachteile.

3.5.2. Sonographie

Die Sonographie dient als additive diagnostische Methode zur Ergänzung der Mammographie. Der Vorteil liegt in der guten Unterscheidbarkeit zwischen Zysten und soliden Herden. Karzinome erzeugen häufig eine dorsale Schallauslöschung und sind eventuell bei mammographisch dichtem Drüsengewebe nur sonographisch gut abgrenzbar. Dies ist besonders bei jungen Patientinnen, die meist einen sehr dichten Drüsenkörper haben, günstig. Zusatzinformationen über die genauere Lokalisation, Größe und Ausdehnung von Tumoren können gewonnen werden (Meden et al., 1995) und so zur Stadieneinteilung und der stadiengerechten Therapie bei Karzinomen beitragen. Auch zur besseren Lokalisation einer Läsion während einer Biopsie oder zur präoperativen Markierung suspekter Herdbefunde sowie zu deren engmaschiger Kontrolle und Überwachung ist die Sonographie geeignet. Zusätzlich ermöglicht die Sonographie die Beurteilung der axillären und supraaxillären Lymphknoten (Haid et al., 1996). Die Kontrolle kann beliebig oft wiederholt werden, da keine Strahlenbelastung entsteht. Nachteilig ist die große Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und der Zeitaufwand für eine gründliche Untersuchung (Sickles et al., 1983; Kopans et al., 1985; Basset et al., 1991). Außerdem ist die Sensitivität in der Detektion kleiner Herde zu schlecht, um die Sonographie als Screeningverfahren einzuführen (Teh und

Wilson, 1998). Durch die Verwendung von Farb-Doppler und kontrastmittelgestützter Sonographie erhofft man sich technische Verbesserungen und die Erhöhung der Aussagekraft der Sonographie.

3.5.3. Galaktographie

Die Darstellung der Drüsengänge mittels Kontrastmittel als diagnostisches Verfahren wurde bereits 1930 erstmals beschrieben (Ries, 1930). Damals wurde hierfür ölhaltiges Kontrastmittel benutzt, das jedoch sehr langsam resorbiert und ausgeschieden wurde und häufig zu Komplikationen wie Entzündungen oder Abszessbildungen führte. Das nachfolgend verwendete radioaktive Thorotrast wurde auf Grund seiner kanzerogenen Wirkung durch ein wasserhaltiges Kontrastmittel ersetzt. Durch die Applikation von Kontrastmittel kommen Gangarchitekturstörungen, Kaliberschwanungen und Gangabbrüche zur Darstellung. Es wird angenommen, daß die Drüsengänge in der Nähe eines malignen Prozesses eine erhöhte Permeabilität besitzen, dadurch Kontrastmittel aus dem Gangsystem austreten kann und dies ein spezifischer Nachweis für ein Karzinom ist. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen innerhalb der Drüsengänge ist jedoch nur unzureichend möglich, so daß eine Biopsie in den meisten Fällen nicht vermieden werden kann (Logan-Young und Hoffmann, 1994; Jackson, 1997; Cardenosa, 1997). Da die Durchführung der Untersuchung sehr zeitaufwendig ist, die Sondierung der Drüsengänge Geschick und Erfahrung erfordert und zum Teil mit Schmerzen für die Patientin verbunden ist, verliert dieses Verfahren immer mehr an Bedeutung (Leis, 1989; Marchant et al., 1997). Die Indikationsstellung ist heute sehr streng und beschränkt sich auf die diagnostische Abklärung der einseitig sezernierenden Mamille oder blutigen Sekretion.

Die präoperative Galaktographie mit Methylenblau indes erleichtert das Auffinden des für die Sekretion verantwortlichen Drüsenganges, so daß möglichst schonend operiert werden kann und sowohl das kosmetische, als auch das therapeutische Ergebnis zufriedenstellend sind (Diner, 1981; Leis, 1989). Zusätzlich erleichtert es dem Pathologen das histologische Korrelat der für die Sekretion verantwortlichen Veränderung zu finden und ist ein hilfreicher Zusatz zur diagnostischen Galaktographie (Tabàr et al., 1983; Hou et al., 1995; Rongione et al., 1996; Van Zee et al., 1998). Bei 20% der Operationen ohne vorangegangene Galaktographie werden histologisch keine Ursachen für die Sekretion gefunden, obwohl das Symptom postoperativ nicht mehr auftritt (Baker et al., 1984).

3.5.4. Zytologische Untersuchung des Sekrets

Als geeignetes Untersuchungsmaterial gilt ein Abstrich, der minimal 6 zusammenhängende Cluster gut erhaltener Epithelzellen enthält. Diese werden konventionell als Exprimat gewonnen. Bessere Resultate bezüglich Eignung des Untersuchungsmaterials und Diagnostik liefert allerdings die intraduktale Aspiration unter Verwendung eines Venenkatheters (Hou et al., 2000). Die Spezifität der zytologischen Diagnostik ist mit 94% zwar sehr hoch, allerdings ist die Sensitivität sehr niedrig (Di Pietro et al., 1985; Johnson und Kini, 1991).

Immunhistochemische Untersuchungen wie der Nachweis von CEA haben diese Methode verbessert und neue molekularbiologische Möglichkeiten wie die Detektion von monoklonaler Mikrosatelliten-DNA werden erprobt (Inaji et al., 1987; Miyazaki et al., 2000)

3.5.5. Stanzbiopsie

Die anfänglich hohe Zahl an falsch-negativen Befunden von bis zu 22% (Norton et al., 1988) konnte mittlerweile erheblich reduziert werden, so daß die Stanzbiopsie, besonders die Ultraschall-gestützte Stanzbiopsie, heute bezüglich der Sensitivität der offenen Biopsie gleichgestellt ist (Lieberman et al., 1994; Parker et al., 1994). Eine Stanzbiopsie kann jedoch nur durchgeführt werden, wenn die Läsion sich vorher in einem diagnostischen Verfahren abgrenzen läßt. Ungeeignet ist eine Biopsie bei verdächtigen Läsionen, die nicht genau lokalisierbar sind, sowie Patientinnen während einer Therapie mit Antikoagulantien (Viehweg et al., 1998).

3.5.6. MR-Mammographie

Grundsätzliches:

Im MR-Tomograph wird ein sehr starkes statisches Magnetfeld erzeugt, in dem sich Teilchen ihrer Ladung entsprechend ausrichten. Für die medizinische Bildgebung spielen nur Protonen eine Rolle. Es werden nun Radiowellen eingestrahlt, deren Frequenz davon abhängt, welches Gewebe dargestellt und wie kontrastreich das Bild werden soll. Durch diese Hochfrequenzimpulse werden die Atomkerne in einen angeregten Zustand versetzt und fallen anschließend in ihren Ausgangszustand zurück (T1- und T2-Relaxation). Dabei geben sie Energie frei, die als Signal vom MRT gemessen wird. Aus diesen elektromagnetischen Impulsen werden nun mittels Fourier-Analyse Schnittbilder errechnet, deren Ebene sich in jeder räumlichen Lage befinden kann, je nach Meßtechnik und eingestrahlten HF-Impulsen.

Das Phänomen der „nuclear magnetic resonance“ wurde erstmals 1946 von Purcel und Bloch beschrieben (Purcel, 1946; Bloch, 1946).

3.5.6.1 Geschichte und Entwicklung der MR-Mammographie

Damadian hatte Anfang der 70-er Jahre entdeckt, daß sich Tumorgewebe im MR von gesundem Gewebe abgrenzen läßt und in sich in der Darstellung unterscheidet (Damadian, 1971). Mansfield et al. untersuchten kernspintomographisch wenig später frisch entnommenes Operationsmaterial der Mamma und konnten ebenso Unterschiede zwischen Tumorgewebe und normalem Gewebe feststellen (Mansfield et al., 1979). Nachdem die Bildgebung im menschlichen Körper durch die Anwendung von lokalen Gradientenfeldern möglich wurde, stellte sich die Frage, ob Mammatumoren auch in vivo durch das MR erkannt werden könnten (Lauterbur, 1973). Erste Untersuchungen fanden mit einem Ganzkörper-MRT statt und erbrachten auf Grund eines zu schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses unbefriedigende Ergebnisse (Ross et al., 1982; El Yousef et al., 1982). Spezielle Mamma-Oberflächenspulen wurden daraufhin entwickelt (Axel, 1984; Fritschy et al., 1984) und nach Einführung der Bauchlage, die Bewegungs- und Atmungsartefakte reduzierte, wurden erste klinische Erfahrungen mit T1 und T2 gewichteten Spin-echo-Sequenzen gesammelt (Heywang et al., 1985; Kaiser und Zeitler, 1985; 1986a; b). 1984 entwickelte Weinmann das erste geeignete Kontrastmittel für die MR-Diagnostik, Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat (Gd-DTPA) (Weinmann et al., 1984). Durch Einführung eines geeigneten Kontrastmittels hoffte man, zusätzliche Informationen gewinnen zu können (Revel et al., 1986; Heywang et al., 1986). In der Folge wurden unter Verwendung unterschiedlich hoher Kontrastmitteldosen verschiedene Untersuchungstechniken entwickelt. Heywang et al. berichteten von einer unspezifischen Kontrastmittelanreicherung sowohl benigner Läsionen, wie Fibroadenomen, als auch von Karzinomen (Heywang et al., 1986). Diese Ergebnisse wurden bei Injektion hoher Kontrastmitteldosen und unter Verwendung der langsamen Spin-echo-Sequenzen erzielt. Morphologischen Aspekten wurde eine große Bedeutung zugemessen. Kaiser und Zeitler berichteten jedoch von karzinomtypischem KM-Enhancement bei geringerer Kontrastmitteldosis und der Ausnutzung von repetitiven Gradienten-Echo-Sequenzen im Sinne dynamischer Scans (Kaiser und Zeitler, 1987). Heute existieren eine Reihe unterschiedlicher Messprotokolle, deren Vor- und Nachteile Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion sind. Beispielsweise werden in den USA anstelle der Subtraktionsaufnahmen fettgesättigte Aufnahmen angewendet, die sich in Europa nicht durchgesetzt haben (Harms et al., 1993). Zur besseren Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse und zur

Qualitätssicherung ist die Festlegung auf standardisierte Bedingungen für die Zukunft unerlässlich.

3.5.6.2. Theoretische Grundlage

Die theoretische Grundlage für die unterschiedlichen Anreicherungsmuster benigner und maligner Veränderungen ist die Beobachtung, daß Karzinome ab einer Größe von 2mm für ungehemmtes Wachstum eine stärkere Durchblutung benötigen, die sowohl den erhöhten Bedarf an Nährstoffen deckt, als auch den Abtransport von vermehrt anfallenden Stoffwechselprodukten gewährleistet (Gimbrone et al., 1972). Die Annahme, daß Karzinome für diese erhöhte Perfusionsleistung eine höhere Gefäßdichte und eine höhere Gefäßpermeabilität besitzen, wurde mittlerweile mehrfach bestätigt, außerdem findet man in Karzinomen einen höheren Anteil des Interzellularraumes am Gesamtgewebe sowie Störungen der Gefäßarchitektur (Lykke und Cummings, 1969; Samejima und Yamazaki, 1988). Es wird angenommen, daß analog zu Nährstoffen und Stoffwechselprodukten auch eine größere Kontrastmittelmenge schneller in die maligne Läsion transportiert (wash-in) und durch arteriovenöse Shunts schneller wieder eliminiert (wash-out) wird (Kaiser und Zeitler, 1987). Die Zunahme der Gefäßdichte ist vor allem in der aktiven Tumorperipherie zu finden, was neben zentralen Nekrosen zur Erklärung von ringförmiger, zentripetaler Kontrastmittelanreicherung herangezogen wird (Buadu et al., 1996; Weind et al., 1998). Verantwortlich für die Zunahme der Gefäßdichte ist die durch Tumorangiogenesefaktoren induzierte verstärkte Tumorneoangiogenese (Folkman et al., 1970). Hinweise auf entsprechende Tumorangiogenesefaktoren gab es bereits 1945 (Algire and Chalkley, 1945). Als Beispiel eines solchen Faktors sei der „vascular endothelial growth factor“ (vascular permeability factor) genannt, der bei Hypoxie induziert und von tumortransformierten Zellen verstärkt exprimiert wird (Berse et al., 1992; Shweiki et al., 1992). Durch die erhöhte Gefäßpermeabilität werden verstärkt Plasmaproteine wie Fibrinogen in der extrazellulären Matrix abgelagert. Fibrinogen ist eine chemotaktisch wirksame Substanz und führt so zur Akkumulation von Entzündungszellen, die das Einsprossen neuer Gefäße stimulieren (Lanir et al., 1993; Brown et al., 1993). Zusätzlich bewirkt der „vascular endothelial growth factor“ (VPF) eine direkte Stimulierung der Endothelzellproliferation (Keck et al., 1989; Leung et al., 1989; Kim et al., 1993). Das Ausmaß des Ansprechens von Tumorgewebe auf diesen Faktor korreliert mit der Prognose (Bosari et al., 1992; Weidner et al., 1992). Eine erhöhte mRNA-Menge der VPF-Rezeptoren konnte in Epithelzellen von kleinen Gefäßen in der unmittelbaren

Nähe von duktalem Carcinoma in-situ nachgewiesen werden. Entsprechend der erhöhten Expression der VPF-Rezeptoren ist die Anzahl kleiner Gefäße im an DCIS grenzenden Stroma erhöht, was den Übergang zum invasiven Karzinom erleichtern könnte (Weidner et al., 1991; Guidi et al., 1994; Brown et al., 1995).

Auch in gesundem Gewebe in der Umgebung von Malignomen und in prämaligmem Mammagewebe findet sich eine Zunahme der Gefäßdichte (Jensen et al., 1982), so daß angenommen werden kann, daß auch bestimmte benigne Läsionen eine verstärkte Neovaskularisation aufweisen (Weind et al., 1998), was die Erklärung für malignomtypisches Anreicherungsverhalten verschiedener benignen Herdbefunde und daraus resultierender falsch positiver Befunde sein könnte.

Allgemein gilt die MR-Mammographie als Methode mit der höchsten Sensitivität in der Erkennung von Mammakarzinomen (Kaiser, 1990; Heywang-Köbrunner, 1992; Harms et al., 1995; Orel et al., 1995). Damit ist diese Untersuchungsmethode ein exzellentes Verfahren zum Malignomausschluss bei suspekten klinischen Befunden oder bei Verdachtsmomenten in anderen diagnostischen Verfahren wie der Mammographie, auch wenn kein Palpationsbefund erhoben werden kann (Gilles et al., 1994). Die Kombination von MR-Mammographie, Sonographie und Mammographie ist dem ausschließlichen Gebrauch der beiden letztgenannten Verfahren bezüglich der Sensitivität und dem negativen Vorhersagewert überlegen, da die Tumorgöße unter Anwendung der Sono- und/oder Mammographie signifikant unterschätzt und Multifokalität bzw. Multizentrität manchmal nur im MR sichtbar werden (Boetes et al., 1995; Müller-Schimpfle et al., 1997; Krämer et al., 1998). Brustwandnahe Läsionen kommen zur Darstellung. Auch zur der Kontrolle des therapeutischen Erfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie ist das MR geeignet (Harms und Flaming, 1993; Gilles et al., 1994; Rieber et al., 1997b). Ein Vorteil gegenüber der Mammographie besteht darin, daß keine ionisierenden Strahlen verwendet werden und so auch Patientinnen in der Schwangerschaft untersucht werden könnten. Empfohlen ist die MR-Untersuchung einer schwangeren Patientin jedoch nur bei vitaler Indikation, da vorzeitig Wehen ausgelöst werden können (Kaiser, 1993). Es besteht außerdem der Verdacht, daß bei Patientinnen mit einer genetischen Disposition für das Mammakarzinom Reparaturmaßnahmen von strahlungsbedingten DNA-Schäden limitiert sind und die Patientinnen dadurch eine verminderte Strahlentoleranz besitzen, so daß die karzinominduzierende Eigenschaft ionisierender Strahlung bei diesen Patientinnen den Nutzen übersteigen könnte und die MR-Mammographie hier zusätzliche Vorteile bietet (Friedenson, 2000).

Die hohen Kosten, die geringe Kapazität an MR-Tomographen, sowie die geringe Zahl erfahrener Radiologen auf diesem Gebiet schränken den Einsatz der MR-Mammographie ein. Ein gewisser Nachteil entsteht zudem darin, daß Mikrokalk nicht zur Darstellung gebracht werden kann.

4. Fragestellung und Ziele der vorliegenden Arbeit

Diese Arbeit befasst sich mit folgenden Fragen:

1. Wie verhalten sich Papillome bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MR-Mammographie?
2. Können Papillome mit Übergängen in in-situ Karzinome innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms von rein benignen Papillomen mittels MR-Mammographie unterschieden werden?
3. Gibt es Merkmale bzw. Merkmalskombinationen bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MRM, die Papillome von Karzinomen unterscheiden?

Bei bisherigen Studien über die MRM bei Papillomen wurde meist vom Leitsymptom der einseitig sezernierenden Mamille ausgegangen (Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000). Dabei blieben jene Papillome, die mammographisch oder in der Palpation auffällig waren, unbeachtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war, auch die mammographisch, sonographisch oder palpatorisch suspekten Papillome zu integrieren. Hierfür wurden MR-mammographisch retrospektiv histologisch verifizierte Papillome untersucht

5. Material und Methoden

5.1. Untersuchte Patientinnen

Im Zeitraum vom 22. Dezember 1994 bis 31. Dezember 2001 fanden insgesamt 3583 MR-Mammographien am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) statt. Die untersuchten Patientinnen kamen aus dem In- und Ausland. Um eine möglichst optimale histologische Korrelation zu gewährleisten, wurden für diese Studie nur Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena (UFK) untersucht. Die retrograde Analyse der Patientendaten war für insgesamt 1035 Patientinnen möglich, die in diese Studie aufgenommen wurden. Das Alter der 1035 untersuchten Patientinnen lag zwischen 15 und 87 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug $54,3 \pm 13,1$ Jahren. (Median 49,9 Jahre).

Der MR-Untersuchung vorausgegangen war ein unklarer Befund in der klinischen Untersuchung und/oder Mammographie und/oder der Mamma-Sonographie. Weitere Indikationen waren Vorsorgeuntersuchungen bei Patientinnen mit familienanamnestischem Hinweis auf genetische Prädisposition, Untersuchungen im Rahmen der Tumornachsorge, vor allem bei Rezidivverdacht, Schmerzen und pathologische Mamillensekretion. Außerdem diente es zur Kontrolle der Intaktheit und korrekten Lage von Implantaten. 133 der insgesamt 1035 Patientinnen hatten bereits vor der MRM eine Stanzbiopsie des unklaren Herdes. Bei diesen Patientinnen lieferte die MRM präoperativ Informationen bezüglich der Größenausdehnung maligner Tumoren oder diente dem Malignomausschluß bei benigner Histologie der Stanzbiopsie.

Insgesamt wurden nach der MR-Mammographie 893 der insgesamt 1035 Studienteilnehmerinnen operiert. Den 893 Patientinnen wurden 1035 Herde in der Universitätsfrauenklinik Jena exstirpiert und am Institut für Pathologie der FSU Jena histologisch aufbereitet. Davon waren 548 maligne und 487 benigne (Abb. 4).

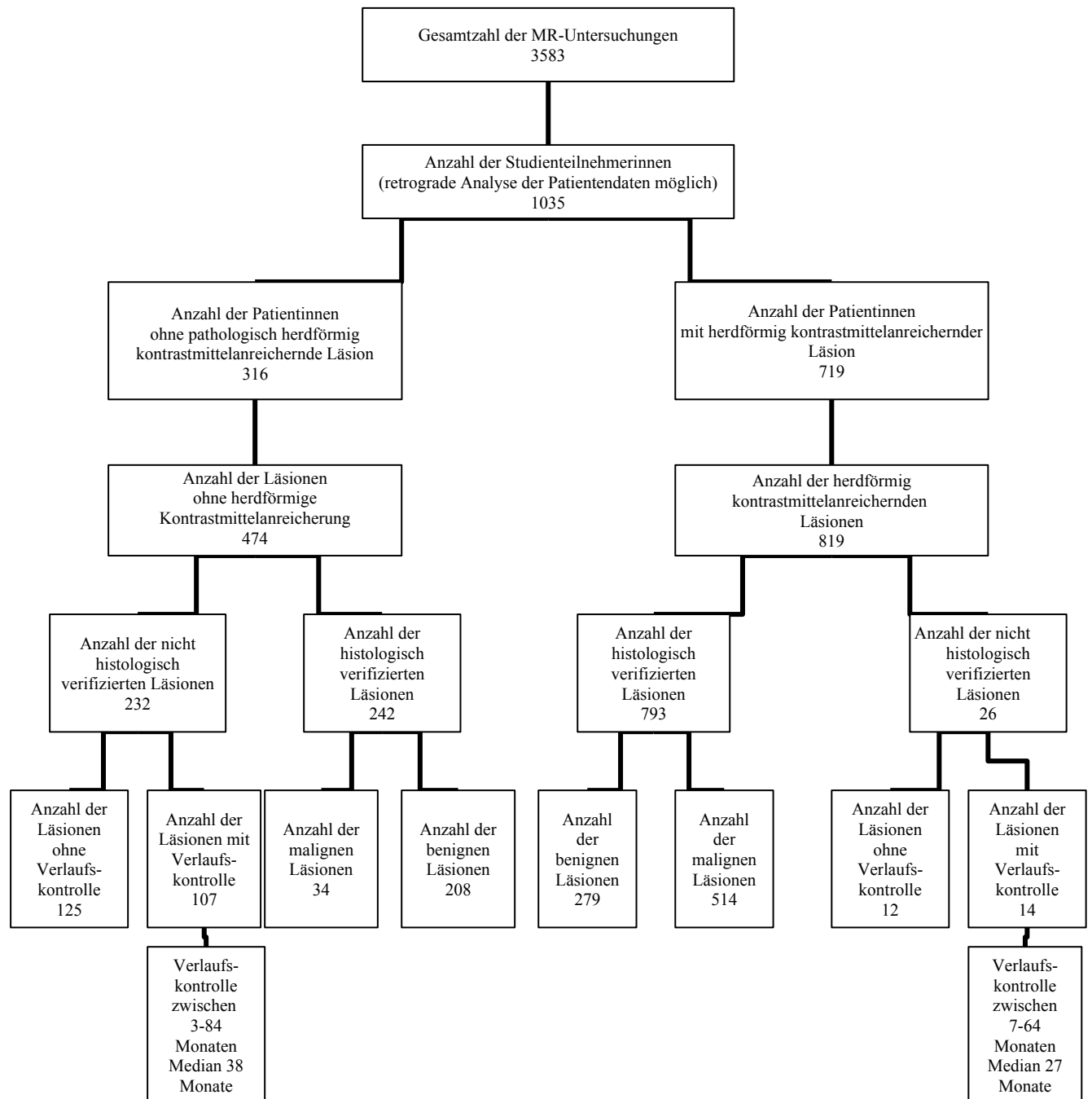


Abb. 4: MR-Untersuchungen, Patientenzahl, histologische Verifikation und Verlaufskontrolle: Übersicht.

Unter den 1035 histologisch abgeklärten Herdbefunden befanden sich 108 Papillome bei 101 Patientinnen. Das Durchschnittsalter der Papillompatientinnen lag bei 51 Jahren, 3 Jahre unter dem Gesamtdurchschnittsalter der untersuchten Patientinnen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden 38 Patientinnen mit 38 Papillomen. Die genauen Ursachen für den Ausschluß sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Gründe und deren Anzahl des Studienausschlusses

Grund	Anzahl
Technischer Fehler des Tomographen	2
Mißlingen der Kontrastmittelapplikation	1
Bilder nicht verfügbar	5
Keine eindeutige Zuordnung zwischen Herdbeschreibung in der MRM und Histologie möglich	23
Genauere Angaben:	Anzahl
Größendifferenz zwischen Papillom in der Histologie und Herd im MR \geq 10%	6
Lokalisation laut Operationsbericht und Herd im MR unterschiedlich	1
Zusätzlich Fibroadenome im histologischen Befund	5
Zusätzlich separates Karzinom im histologischen Befund	7
Zusätzlich radiäre Narbe im histologischen Befund	2
Zusätzlich Galaktophoritis im histologischen Befund	1
Zusätzlich aktivierte Lymphknoten im histologischen Befund	1
Summe	$\Sigma = 23$
Medikamentös bedingte Hormoneffekte	4
Zyklusbedingte Hormoneffekte	3
Summe der ausgeschlossenen Papillome	$\Sigma = 38$

In die Studie eingeschlossen wurden 70 Papillome in 63 Patientinnen.

5.2. Mammographie

Die Mammographien der Patientinnen vor der MR-Untersuchung fanden größtenteils (ca. 60%) in der Abteilung Mammographie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der FSU Jena statt. Als Mammographiegeräte wurden verwendet: Senograph DMR (General Electric, Buc, Frankreich) und Mammo-Diagnost UC (Philips, Eindhoven, Niederlande). Die Aufnahmen wurden in schrägem und craniocaudalem Strahlengang durchgeführt und mittels Film-Folien-Systemen (MIN-R) auf DH bzw. M 2000

Mammographiefilmen (Kodak, Windsor, Colorado, USA) dargestellt. Die Befundung fand durch ärztliche Mitarbeiter des IDIR statt. Die übrigen Mammographien (ca. 40%) wurden in auswärtigen Kliniken und Praxen angefertigt und befundet.

5.3. Sonographie

Die der MRM vorausgegangenen mammasonographischen Untersuchungen wurden sowohl durch Ärzte der UFK der FSU Jena, des IDIR der FSU Jena (ca. 80%) bzw. durch Ärzte auswärtiger Kliniken und Praxen vorgenommen (20%). Bei den Untersuchungen im IDIR wurde ein Sono Line Versa Pro (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit 7,5 MHz-Schallkopf sowie ein ATL HDI 5000 (Philips, Eindhoven, Niederlande) mit 5 bis 12 MHz-Schallkopf verwendet.

5.4. Operation und Histologie

Alle operativen Eingriffe dieser Studie mit 1035 exstirpierten Läsionen an insgesamt 893 Patientinnen wurden an der UFK der FSU Jena vorgenommen. Bei nicht palpablen Herden fand eine Drahtmarkierung zur Lokalisation oder eine Gangdarstellung mit Methylenblau statt. Wurde mammographisch Mikrokalk beschrieben, erfolgte eine Präparate-Radiographie.

Die histologische Aufarbeitung der 1035 Gewebepräparate der Studienteilnehmerinnen erfolgte in allen Fällen durch das Pathologische Institut der FSU Jena. Dafür wurden alle 5 mm 5 µm dicke Schichten geschnitten, fixiert und mittels Hämalaun-Eosin gefärbt. Bei Karzinomen wurden zusätzlich der prozentuale Anteil von Estrogen- bzw. Progesteronrezeptoren sowie der prozentuale Anteil von c-erb-B2-Onkogen exprimierenden Zellen immunhistologisch ermittelt. Weiter wurden maligne Befunde anhand der TNM-Stadien klassifiziert.

5.5. Verlaufskontrolle

142 Patientinnen mit 258 klinisch auffälligen und/oder mammographisch und/oder sonographisch suspekten Herden wurden aufgrund eines unauffälligen MR-Befundes nicht operiert. Die 258 abklärungsbedürftigen Läsionen zeigten in 232 Fällen keine pathologische Kontrastmittelaufnahme. 26 Läsionen reicherten herdförmig stärker Kontrastmittel an als das umliegende Gewebe (Abb. 4). Die herdförmige Anreicherung war jedoch in keinem der 26 Fälle malignomtypisch (siehe Malignitätskriterien Seite 27f). Eine mammographische und/oder sonographische und/oder MR-mammographische Verlaufskontrolle hatten 121 der 258 klinisch und/oder mammographisch und/oder sonographisch abklärungsbedürftigen Herde bei 73 der 142 nicht operierten Patientinnen. 14 der 121 Herde mit einer Verlaufskontrolle zwischen 7-64 Monaten (Median 27 Monate) zeigten ein verstärktes, jedoch nicht malignomtypisches Enhancement. 107 der 121 Herde mit einer Verlaufskontrolle zwischen 3-84 Monaten (Median 38 Monate) zeigten keine verstärkte Kontrastmittelaufnahme im Vergleich zum umgebenden Parenchym (Abb. 4).

5.6. MR-Untersuchung

Neben aktuellen Beschwerden und deren bisherigen Verlauf wurde die Anamnese zu früheren Erkrankungen und Operationen, insbesondere gynäkologischer Art erhoben. Informationen über die Einnahme von Medikamenten, der Zyklusphase, frühere Geburten und deren Verlauf, sowie onkologische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades wurden erfaßt. Es folgte die Aufklärung der Patientin über den Ablauf der Untersuchung, deren Risiken und mögliche Nebenwirkungen des Kontrastmittels, wobei ihr jederzeit die Möglichkeit gegeben wurde, zusätzliche Fragen zu stellen. Nach klinischer Untersuchung und Entkleidung des Oberkörpers erhielt die Patientin für die Applikation des Kontrastmittels durch Punktion der Cubitalvenen einen intravenösen Zugang, der auf intravasale Lage geprüft und fixiert wurde. War die Punktion der Cubitalvene nicht möglich, wurde eine Vene des Handrückens ausgewählt. Im Anschluß wurde die Patientin in Bauchlage möglichst bequem auf dem Tisch des MR-Tomographen gelagert. Die Mammæ sollten dabei frei, d.h. ohne Deformation der Brust, in die im Tisch eingelassenen Mamma-Oberflächenspulen hängen. Anschließend wurde der Tisch mit der Patientin nach Positionierung in den MR-Tomographen gefahren, wobei die Patientin mehrmals vor Meßbeginn darauf hingewiesen wurde, sich möglichst nicht zu bewegen.

Für alle Untersuchungen im gesamten Zeitraum wurde derselbe MR-Tomograph bei gleichen Meßbedingungen verwendet.

5.6.1. MR-Tomograph

Die Messungen wurden mit einem Gyroscan S 15 ACS II-Tomographen (Philips, Eindhoven, Niederlande) im Routinebetrieb durchgeführt, der mit einem supraleitenden Permanentmagneten (Feldstärke 1,5 T) ausgestattet war, unter Verwendung einer handelsüblichen Mamma-Oberflächenspule mit Sende- und Empfangsfunktion und automatischer Abstimmung. Die Bedienkonsole ermöglichte die Planung und Durchführung der Untersuchung und die Auswertung der Bilder. Anschließend wurden diese auf MR-Filme belichtet und auf magnetooptischen Speichermedien (MODs) archiviert.

5.6.2. Meßprotokoll

Die Untersuchung dauerte insgesamt etwa 30 Minuten und ließ sich in 5 Schritte einteilen:

- ❖ Zur Überprüfung der korrekten Lagerung der Patientin und der Lage der Mammæ in der MR-Spule wurde eine einfache Spin-Echo-Sequenz als „localizer“ gemessen (TR 121 ms; TE 13 ms; Flipwinkel 90°; Schichtdicke 5 mm; Gap 3 mm; Matrix 179×256 Pixel; Field of view (FOV) 450 mm).
- ❖ Die nachfolgende 2D-Gradientenecho-Sequenz in koronarer Orientierung diente der Planung und Vorbereitung der dynamischen Sequenz (TR 97 ms; TE 5.0 ms; Flipwinkel 80°; Schichtdicke 4 mm; Gap 0,4 mm; Matrix 205×256 Pixel; FOV 350 mm).
- ❖ Die Dynamik, als 2D-Fast Field Echo (FFE)-Sequenz gemessen, hatte die Parameter TR 96 ms; TE 5.0 ms; Flipwinkel 80°. Je Serie wurden 24 transversale Schichten mit 4 mm Schichtdicke und 0,4 mm Gap gemessen. Die graphische Matrix bestand aus 256×256 Pixel bei einer FOV von 350 mm. Die räumliche Auflösung betrug 1,25 mm in der Bildebene (x-y-Richtung). Auf die initiale Nativserie folgten 7 Messungen der Dynamik, nachdem von Hand oder maschinell 0,1 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin, Deutschland) als Bolus gespritzt und mit 20-30ml physiologischer NaCl-Lösung nachgespült wurde. 20 Sekunden nach Beendigung der Injektion fand die Messung des ersten KM-Scans statt. Zwischen den einzelnen dynamischen Messungen lag ein Abstand von je 60 Sekunden.
- ❖ Entsprechend der koronaren Messung präkontrast (siehe Punkt 2) wurde nun 10 Minuten postkontrast eine Gradientenecho-Sequenz mit 2D-Datenakquisition

durchgeführt (Parameter analog zu Punkt 2: TR 97 ms; TE 5.0 ms; Flipwinkel 80°; Schichtdicke 4 mm; Gap 0,4 mm; Matrix 205×256 Pixel; FOV 350 mm).

- ❖ Um solide Herde von Zysten und Ödemzonen abgrenzen zu können, folgte abschließend eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit TR 4000 ms; TE 300 ms; Flipwinkel 90°; Schichtdicke 4 mm unter Reduktion der Matrix auf 193×256 Pixel.

5.7. Bildverarbeitung und Bildauswertung

Die Auswertung und Befundung der MR-Aufnahmen erfolgte routinemäßig im Konsens zweier erfahrener Befunder (mindestens 500 Untersuchungen) unmittelbar im Anschluß an die Untersuchung. Die mittels Computer errechneten Subtraktionsaufnahmen wurden dabei meist zum schnellen Auffinden verdächtiger Herde verwendet und die suspekten Herde anschließend an den Originalaufnahmen bewertet. Dieses Procedere ermöglichte einerseits die rasche Lokalisation verdächtiger Läsionen und verhinderte andererseits Bewertungsfehler durch Bewegungsartefakte. Für die Bewertung der Originalaufnahmen wurden 2-20 sogenannter ROI's (Region of interest) markiert und das Kontrastmittelverhalten über die Zeit mittels einer Software des Geräteherstellers in einer Kontrastmittelkurve dargestellt. Die Bewertung eines Herdbefundes erfolgte anhand morphologischer und kinetischer Daten. Kinetische Malignitätskriterien waren:

1. ein initialer Signalanstieg zwischen 80%-150% innerhalb der ersten 90 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (Wash-in),
 - 2.1. • eine anschließende Plateauphase (konstante Signalintensität nach initialem Wash-in über den Verlauf der dynamische Messung) oder
 - ein Wash-out-Phänomen (Abnahme der Signalintensität um mehr als 10 % nach initialem Wash-in) (Abb.5),
 - Ringenhancement bzw. zentripetales Enhancement (Abb. 6).

Nach 1998 wurde auch ein unilaterales Anreicherungsmuster bei Fehlen einer vorausgegangenen Operation oder Bestrahlung als malignomverdächtig gewertet.

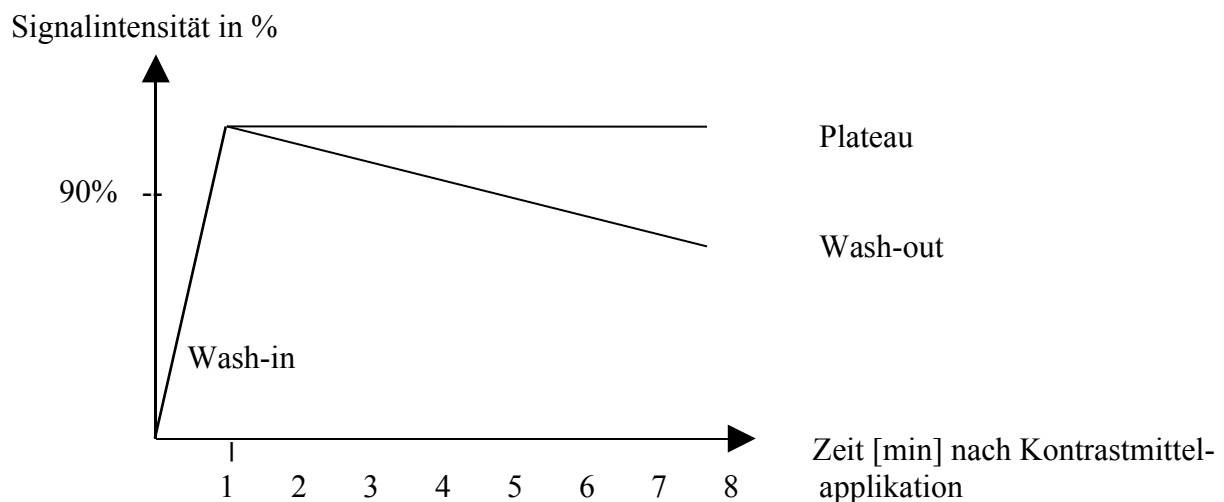


Abb. 5: Wash-in-, Plateau- und Wash-out-Phänomen: Schematische Darstellung entsprechender Signalintensitäts-Zeit-Kurven.

Morphologische Malignitätskriterien waren:

1. Unscharfer Rand
2. das Kriterium „hypointens“ in der T2-Wichtung.

Im Rahmen dieser Studie wurden die vorhandenen Untersuchungen retrospektiv rein visuell am Alternator ausgewertet und neu befundet. Die Reihenfolge der Untersuchungen unterlag dem Zufall. Die Auswertung erfolgte in Kenntnis klinischer Angaben sowie vorhandener Mammographie- und/oder Sonographiebefunde und ohne die Kenntnis von Histologie bzw. klinischem Verlauf und/oder damaligem MR-Befund. Erst nach Abschluß der Herdbeschreibung und Neubefundung erhielten die Befunder Zugang zu der histologischen Diagnose und/oder dem klinischen Verlauf und dem damaligen MR-Befund. Insgesamt waren 2 Radiologen mit diagnostischer Erfahrung in der MR-Mammographie beteiligt. Die Auswertung und Befundung fand im Konsens statt.

Die verschiedenen Kriterien zur schematischen Beschreibung der einzelnen Herde zeigt Tabelle 2. Malignitätskriterien waren dieselben wie oben beschrieben.

Tabelle 2.: Kriterien zur schematischen Beschreibung der Herdbefunde

T1-Wichtung	Kinetik	T2-Wichtung
<i>Randstruktur im T1-Nativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Rand glatt ❖ Rand unscharf 	<i>Kontrastmittelenhancement:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ homogen ❖ inhomogen ❖ zentrifugal ❖ zentripetal ❖ segmental 	<i>Signalintensität</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ hyperintens (hell) ❖ hypointens (gleichhell bis dunkler im Vergleich zum umliegenden Parenchym) ❖ außen dunkel, innen hell ❖ innen dunkel, außen hell
<i>Morphologie in T1-Nativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ rund ❖ linear ❖ lobuliert ❖ irregulär ❖ sternförmig ❖ retikulär 	<i>Kontrastmittelenhancement:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ erreicht ein Plateau ❖ erreicht kein Plateau 	<i>Ödem:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ kein Ödem ❖ perifokales Ödem ❖ diffuses Ödem
<i>Binnenstruktur in T1-Nativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ homogen ❖ inhomogen 	<i>Kontrastmittelverhalten:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ „Wash-out“ ❖ kein „Wash-out“ 	<i>Ödem:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ unilateral ❖ bilateral
<i>Septen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ keine Septen in T1-Nativ ❖ Septen vorhanden <ul style="list-style-type: none"> - nicht anreichernd (Nativ) - anreichernd (Dynamik) 	<i>Kontrastmittelverhalten:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Blooming: Läsionsrand des Herdes in 1. Postkontrastaufnahme ist scharf und wird im Laufe der dynamischen Messung zunehmend unscharf ❖ kein Blooming-Effekt 	<i>Root-sign:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ vorhanden ❖ nicht vorhanden: Herd hat Ausläufer in die Umgebung oder nicht
Herd in T1-Nativ: <ul style="list-style-type: none"> ❖ hell ❖ isointens zum Restparenchym ❖ dunkel 	<i>Gefäß:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ zuführendes Gefäß: Gefäß ist sichtbar mit dem Herd verbunden ❖ prominentes Gefäß: in unmittelbarer Herdnähe ist ein Gefäß erkennbar. Eine direkte Verbindung zum Herd ist nicht sichtbar ❖ kein Gefäß 	<i>Hook-sign:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ vorhanden ❖ nicht vorhanden: Herd besitzt Ausläufer in den Pectoralmuskel oder nicht
<i>Ausrichtung zur Mamille in T1-Nativ:</i>	<i>Mamille:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Kontrastmittelaufnahme ist 	<i>Lymphknoten:</i> <ul style="list-style-type: none"> ❖ keine

❖ nicht beurteilbar ❖ Längsachse in Richtung Mamille zeigend ❖ Längsachse orthograd zur Mamille orientiert	beidseits symmetrisch ❖ Kontrastmittelaufnahme asymmetrisch ❖ Mamillensaum intakt ❖ Mamillensaum durchbrochen	❖ kleiner als 1 cm ❖ größer als 1 cm
<i>Herdgröße in T1-Nativ in mm</i>		<i>Milchgänge:</i> ❖ unauffällig ❖ erweitert ❖ flüssigkeitsgefüllt

Einzelne Begriffe werden in Abb. 6 skizzenhaft erklärt.

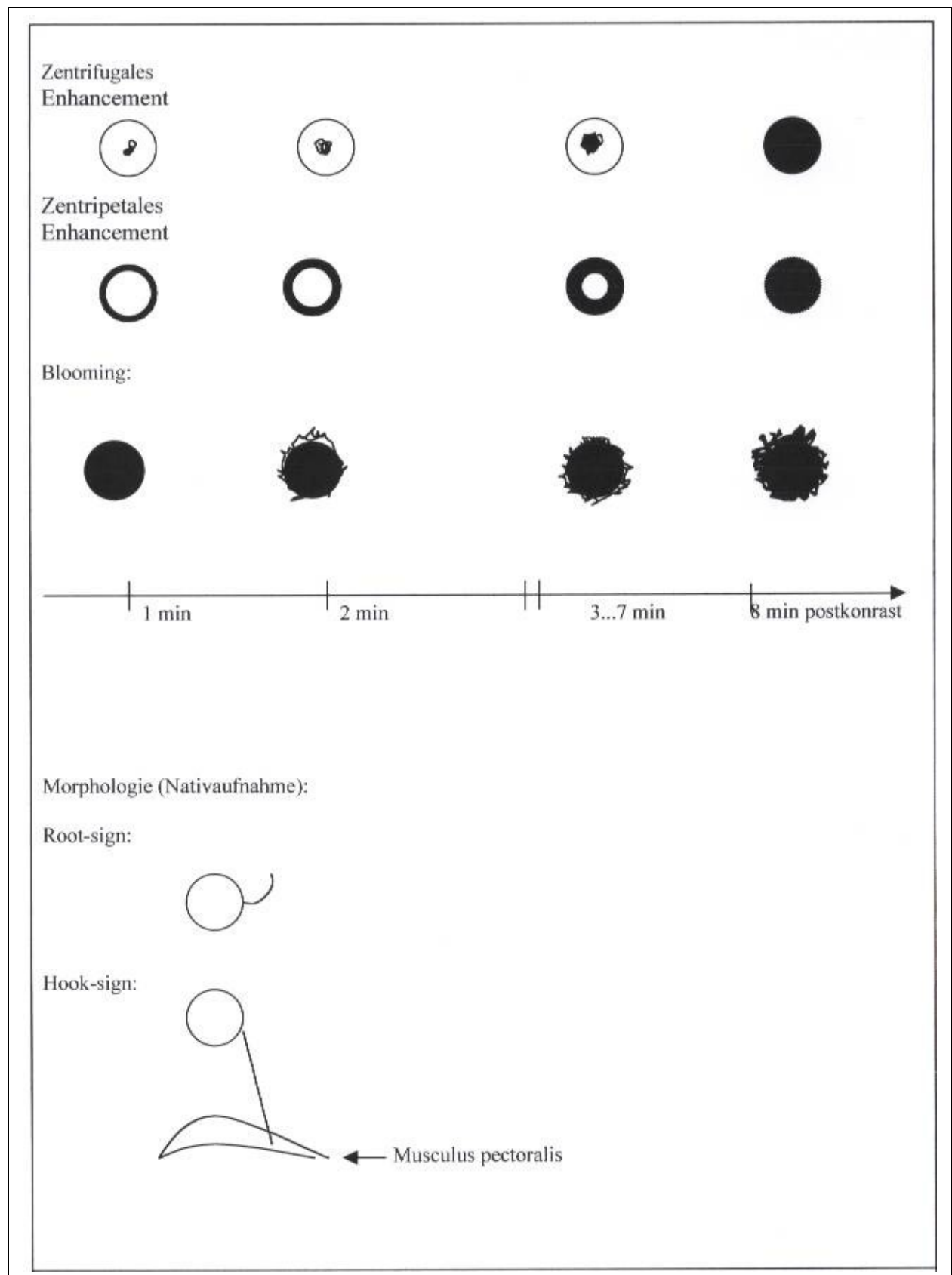


Abb. 6: Zentripetales /-fugales Enhancement, Blooming, Root-sign, Hook-sign schematisch

In Abbildung 7 ist ein Beispiel eines intakten Mamillensaums dargestellt (Pfeil). Im Gegensatz dazu zeigt Abbildung 8 das Beispiel eines durchbrochenen Mamillensaums bei involutierten Mammæ.

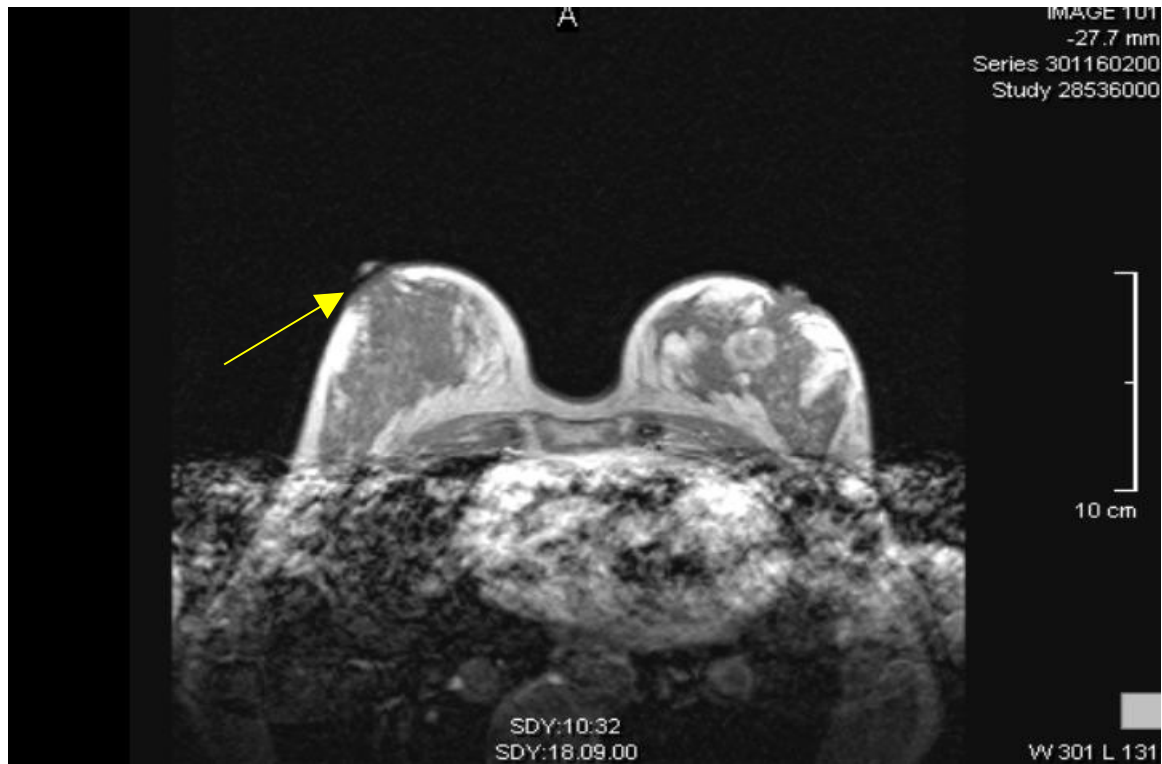


Abb. 7: Intakter Mamillensaum (T1-gewichtete Aufnahme 1 Minute postkontrast)

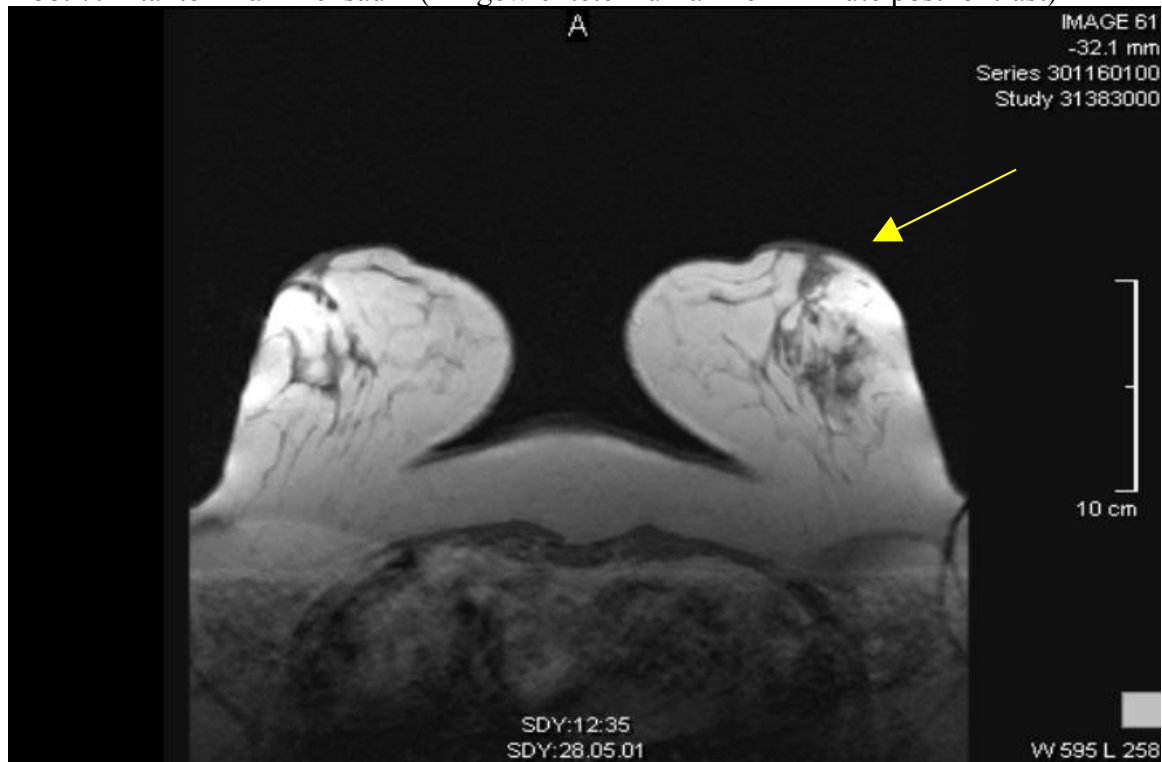


Abb. 8: Durchbrochener Mamillensaum (T1-gewichtete Aufnahme 1 Minute postkontrast)

5.8. Statistische Auswertung

Die Sensitivität in dieser Arbeit wurde unter der Maßgabe bestimmt, daß herdförmiges pathologisches Kontrastmittelenhancement in der retrospektiven Bewertung gesehen wurde.

$$\text{Sensitivität} = \text{RP} / (\text{RP} + \text{FN})$$

Bei der Spezifität wurde falsch-positiv definiert als Malignombewertung im ursprünglichen Befund bei benigner Dignität laut Histologie. Die Definition für richtig-negativ war eine ursprünglich benigne MR-Befundung bei benigner Dignität im histologischen Befund.

$$\text{Spezifität} = \text{RN} / (\text{RN} + \text{FP})$$

Bei scheinbar vorhandenen größeren Unterschieden ($> 15\%$) einzelner Merkmalsausprägungen wurde mit Hilfe des Programms SPSS ein Chi-Quadrat-Test angewendet. Waren keine oder eine der erwarteten Häufigkeiten ≤ 5 , wurde als p-Wert die asymptotische Signifikanz des Likelihood-Tests angenommen. War mehr als eine der erwarteten Häufigkeiten ≤ 5 , erfolgte die Berechnung der exakten zweiseitigen Signifikanz als p-Wert mittels exaktem Fisher-Test. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert $\leq 0,05$.

Ziel war es zu prüfen, ob Unterschiede zufallsbedingt waren oder ob ein statistischer Zusammenhang bestand. Als Nullhypothese wurde angenommen, daß keine realen Unterschiede bestünden.

6. Ergebnisse und Auswertung

6.1. Ergebnisse

Unter den 1035 histologisch abgeklärten Herdbefunden befanden sich 108 Papillome bei 101 Patientinnen. Bei 63 der 101 Patientinnen war die Zuordnung des histologischen Befundes im Anschluß an die geblindete Beschreibung eines verstärkt kontrastmittelaufnehmenden Herdes in der MR-Mammographie (MRM) möglich, so daß insgesamt 70 Papillome dieser 63 Patientinnen in unserer Studie ausgewertet wurden (siehe Tabelle 1, S. 23).

Die 70 Papillome werden im Folgenden in 2 Gruppen unterteilt:

Gruppe a: Papillome ohne direkte Übergänge zu in-situ-Karzinomen innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms (Abb. 9).

Gruppe b: Papillome mit direkten Übergängen zu in-situ-Karzinomen innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms (Abb. 10 und 11)

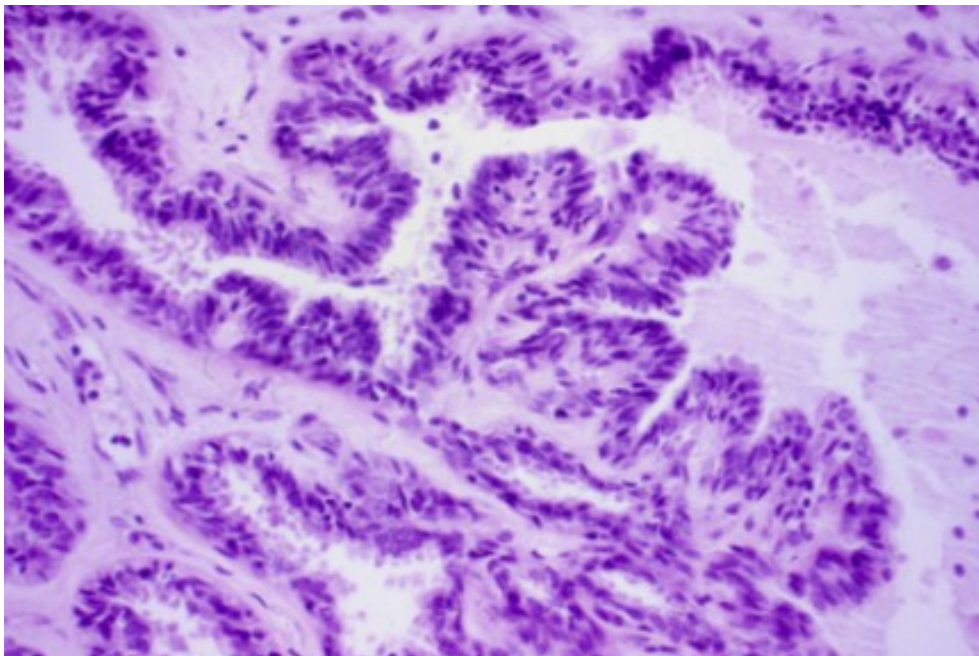


Abb. 9: HE-Färbung eines Papilloms ohne Übergang in Strukturen eines Malignoms innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms (Papillom der Gruppe a)

(<http://ccm.ucdavis.edu/tgmouse/JENSEN-MAMM2000/pap-1/slide50.jpg>)

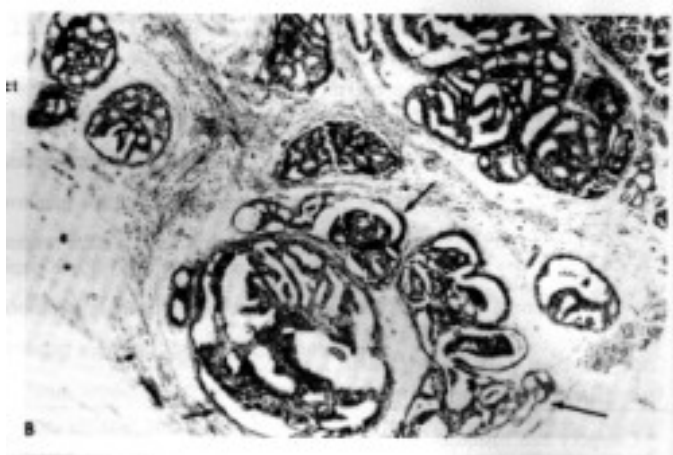


Abb. 10: Papillom mit malignen Anteilen (Pfeile) (Ohuchi et al., 1984)



Abb. 11: Vergrößerung eines malignen Anteils des Papilloms aus Abb. 10 (Ohuchi et al., 1984)

Die Gruppe a umfaßte 57 der insgesamt 70 Papillome (81%). Der Gruppe b gehörten 13 der 70 Papillome (19%) an. Genauere Unterteilung der histologischen Diagnosen der Papillome der Gruppe b zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Histologische Diagnose und deren Anzahl bei Papillomen, die Strukturen eines CIS beinhalten (Gruppe b):

Histologischer Befund	Anzahl
Papillom mit Übergang in duktales Carcinoma in-situ	12
Papillom mit Übergang in lobuläres Carcinoma in-situ	1
Summe	$\Sigma = 13$

Klinisch aufgefallen waren die 70 Papillome bei 63 an der Studie teilnehmenden Patientinnen wegen Mikrokalk (18 Fälle; 15/18 waren auf ein Papillom der Gruppe a zurückzuführen). 15 Patientinnen fielen durch eine sezernierende Mamille auf. Bei 8 Patientinnen handelte es sich um blutige Sekretion, wovon 2/8 Papillomen der b-Gruppe zuzuordnen waren. 7 besaßen eine seröse Sekretion (alle 7 den Papillomen der Gruppe a zugehörig). Die übrigen 30 Patientinnen ohne Mikrokalk oder Mamillensekretion hatten einen tastbaren Knoten und/oder Verdichtung in der Mammographie und/oder eine suspekta Raumforderung in der Sonographie und/oder Auffälligkeiten in der diagnostischen Galaktographie (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Manifestation der 57 Papillome der Gruppe a und der 13 Papillome der Gruppe b aller 63 Patientinnen

Sezernierende Mamille				Mikrokalzifikationen		Unklarheiten bei Palpation/Mammo- graphie/Sonographie	
Blutig		Serös					
a - Papillom	b - Papillom	a - Papillom	b - Papillom	a - Papillom	b - Papillom	a - Papillom	b - Papillom
6	2	7	0	15	3	29	8

Legende: Papillome der Gruppe a: Papillome ohne Übergang in ein in-situ Karzinom innerhalb oder in Randstrukturen eines Papilloms. Papillome der Gruppe b: Papillome mit Übergang in ein in-situ Karzinom innerhalb oder in Randstrukturen eines Papilloms.

Die Exstirpation des Herdes fand bei 6 Patientinnen nach stereotaktischer Lokalisation statt. Die stereotaktische Lokalisation war in 3 Fällen ultraschallgesteuert, in 2 Fällen röntgengestützt und einmal MR-gesteuert. Bei 11 Patientinnen erfolgte eine operative Therapie nach Gangdarstellung mittels Farbstoff. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 9 Patientinnen Hormonpräparate ein, 2 weitere Patientinnen setzten die Hormontherapie innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten vor der Untersuchung ab

38 Papillome der Gruppe a reicherten zu 66,7% (38/57) herdförmig verstärkt Kontrastmittel an; 33,3% (19/57) zeigten keine verstärkte Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum umgebenden Gewebe. Die 19 Papillome der Gruppe a, die kein Enhancement zeigten, waren in 9 Fällen sehr klein. Größenangaben lagen zwischen 1 und 3 mm. 8 nicht-anreichernde Papillome hatten histologisch keine nähere Größenangabe, 2 Papillomatosezonen zeigten keine herdförmige Anreicherung, eine davon hatte allerdings ein segmentales, nicht karzinomtypisches Anreicherungsverhalten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Histologische Befunde der nicht-anreichernden Papillome ohne Anteile eines in-situ Karzinoms (Gruppe a):

Papillome ohne Größenangabe	Papillomatosezone ohne Größenangabe	Papillome zwischen 1 – 3 mm laut Histologie
8	2	9

Die 13 Papillome der Gruppe b reicherten zu 92,3% (12/13) Kontrastmittel an. In einem Fall zeigte sich keine herdförmige Anreicherung. Dabei handelte es sich um ein lobuläres Carcinoma in-situ G1 bei zusätzlicher intraduktaler Papillomatose.

Das Anreicherungsverhalten und die dazugehörigen Nativ-Herdbeschreibungen der 38 Papillome der Gruppe a und der 12 Papillome der Gruppe b zeigt Tabelle 6 (s.a. Tabelle 2; S. 29). Die beschriebenen Herde haben eine Größe zwischen 3 mm und 40 mm.

Tabelle 6.: Morphologische und kinetische Daten der 50 kontrastmittelanreichernden Papillome.

		Anzahl der kontrastmittel-anreichernden Papillome der Gruppe a	Anzahl der kontrastmittel-anreichernden Papillome der Gruppe b
<u>Herdbeschreibung</u>			
<u>Morphologie im T1 nativ</u>			
<i>Rand</i>	glatt	20/38 (52,6%)	3/12 (25,0%)
	unscharf	15/38 (39,5%)	8/12 (66,7%)
	nicht beurteilbar	3/38 (7,9%)	1/12 (8,3%)
<i>Form</i>	rund	22/38 (57,9%)	8/12 (66,7%)
	linear	2/38 (5,3%)	0/12
	lobuliert	6/38 (15,8%)	1/12 (8,3%)
	irregulär	8/38 (21,1%)	2/12 (16,6%)
	retikulär	0/38	1/12 (8,3%)
<i>Binnenstruktur</i>	homogen	15/38 (39,5%)	2/12 (16,7%)
	inhomogen	22/38 (57,9%)	10/12 (83,3%)
	nicht beurteilbar	1/38 (2,6%)	
<i>Septen</i>	keine	35/38 (92,1%)	11/12 (91,7%)
	non-enhancende	3/38 (7,9%)	1/12 (8,3%)
	enhancend	0/38	0/12
<i>Intensität</i>	hell	3/38 (7,9%)	0/12
	isointens	24/38 (63,2%)	9/12 (75,0%)
	dunkel	11/38 (28,9%)	3/12 (25,0%)
<i>Längsachse</i>	zur Mamille orientiert	8/38 (21,1%)	2/12 (16,6%)
	orthograd zur Mamille	3/38 (7,9%)	0/12
	nicht beurteilbar	27/38 (71,1%)	10/12 (83,3%)

Fortsetzung Tabelle 6

Kinetik		Gruppe a	Gruppe b
<i>Enhancement</i>	homogen	21/38 (55,3%)	3/12 (25,0%)
	inhomogen	14/38 (36,8%)	6/12 (50,0%)
	zentrifugal	2/38 (5,3%)	0/12
	zentripetal	1/38 (2,6%)	2/12 (16,7%)
	segmental	0/38	1/12 (8,3%)
<i>Plateau</i>		13/38 (34,2%)	3/12 (25,0%)
<i>wash-out</i>		16/38 (42,1%)	5/12 (41,7%)
<i>progredienter Anstieg</i>		9/38 (23,7%)	4/12 (33,3%)
<i>blooming</i>	ja	11/38 (28,9%)	3/12 (25,0%)
	nein	27/38 (71,1%)	9/12 (75,0%)
<i>Zuführendes Gefäß</i>		7/38 (18,4%)	1/12 (8,3%)
<i>prominentes Gefäß</i>		5/38 (13,2%)	0/12
<i>kein zuführendes/prominentes Gefäß</i>		26/38 (68,4%)	11/12 (91,7%)
<i>Cutis</i>	verdickt	1/38 (2,6%)	0/12
<i>Cutis</i>	nicht verdickt	37/38 (97,4%)	12/12 (100%)
<i>asymmetrisches Mamillenenhancement</i>		2/38 (5,3%)	0/12
<i>symmetrisches Mamillenenhancement</i>		36/38 (94,7%)	12/12 (100%)
<i>Mamillensaum</i>	unterbrochen	4/38 (10,5%)	1/12 (8,3%)
	intakt	34/38 (89,5%)	11/12 (91,7%)

Morphologie im T2			
<i>Intensität</i>	hyperintens	4/38 (10,5%)	2/12 (16,7%)
	hypointens	33/38 (86,8%)	10/12 (83,3%)
	außen dunkel, innen hell	1/38 (2,6%)	0/12
<i>Ödem</i>	kein	27/38 (71,1%)	9/12 (75,0%)
	perifokal	3/38 (7,9%)	1/12 (8,3%)
	diffus unilateral	0/38	0/12
	diffus bilateral	8/38 (21,1%)	2/12 (16,7%)
<i>root-sign</i>	ja	5/38 (13,2%)	1/12 (8,3%)
	nein	33/38 (86,8%)	11/12 (91,7%)
<i>hook-sign</i>	ja	0/38	0/12
<i>Lymphknoten</i>	keine	6/38 (15,8%)	0/12
	kleiner als 2 cm	32/38 (84,2%)	12/12 (100%)
	größer als 2 cm	0/38	0/12
<i>Drüsengänge</i>	erweitert	5/38 (13,2%)	2/12 (16,7%)
	flüssigkeitsgefüllt	6/38 (15,8%)	1/12 (8,3%)

Legende: Papillome der Gruppe a: Papillome ohne Übergang in Strukturen eines in-situ Karzinoms innerhalb bzw. in Randstrukturen des Papilloms.

Papillome der Gruppe b: Papillome mit Übergang in Strukturen eines in-situ Karzinoms innerhalb bzw. in Randstrukturen des Papilloms.

Wie verhalten sich Papillome bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MR-Mammographie?

38 Papillome der Gruppe a reicherten zu 66,7% (38/57) herdförmig verstärkt Kontrastmittel an; 33,3% (19/57) zeigten keine verstärkte Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum umgebenden Gewebe.

38 kontrastmittelanreichernde Papillome der Gruppe a stellten sich in 52,6% (20/38) als glatt berandete Strukturen dar. Eine runde Form und eine inhomogene Binnenstruktur in je 57,9% (22/38) dominierten das Bild. Die Signalintensität war in der T1-Wichtung in 63,2% (24/38) isointens, in der T2-Wichtung in 86,4% (33/38) hypointens zum umgebenden Parenchym. Flüssigkeitsgefüllte Gänge waren in 15,8% (6/38), erweiterte Gänge in 13,2% (5/38) erkennbar. Das Kontrastmittelverhalten zeigte in 55,3% (21/38) ein homogenes Anreicherungsmuster. Ein karzinomtypisches Enhancement im Sinne eines Plateau-Phänomens war in 34,2% (13/38) bzw. im Sinne eines Wash-out-Phänomens in 42,1% (16/38) vorhanden. Ein Blooming-Zeichen zeigten 28,9% (11/38).

Die 13 Papillome der Gruppe b reicherten zu 92,3% (12/13) Kontrastmittel an. In einem Fall zeigte sich keine herdförmige Anreicherung. Dabei handelte es sich um ein lobuläres Carcinoma in-situ G1 bei zusätzlicher intraduktaler Papillomatose.

12 kontrastmittelanreichernde Papillome der Gruppe b stellten sich in je 66,7% (8/12) als unscharf berandete, runde Struktur dar. 83,3% (10/12) besaßen eine inhomogene Binnenstruktur. Die Signalintensität war in der T1-Wichtung in 75% (9/12) isointens und in der T2-Wichtung in 83,3% (10/12) hypointens zum umliegenden Gewebe.

Flüssigkeitsgefüllte Gänge waren bei 8,3% (1/12) und Duktectasien in 16,7% (2/12) vorhanden. Die Kontrastmittelaufnahme zeigte in 50% (6/12) ein inhomogenes Muster.

Malignomsuspektes zentripetales Enhancement fand sich bei 16,7% (2/12).

Karzinomtypisches Kontrastmittelverhalten im Sinne eines Plateaus oder eines Wash-outs hatten 25% (3/12) bzw. 41,7% (5/12). Das Blooming Zeichen war bei 25% (3/12) positiv.

6.2. Vergleich mit papillären Karzinomen

Unter den 548 histologisch verifizierten Malignomen aus dem Studienzeitraum befanden sich vier papilläre Karzinome, deren Morphologie und Kinetik in Tabelle 7 beschrieben ist. Drei wurden als Primärtumor entdeckt. Eines trat als Rezidiv auf.

Tabelle 7: Morphologie und Kinetik der papillären Karzinome

		Anzahl der papillären Karzinome
Herdbeschreibung		
<u>Morphologie im T1 nativ</u>		
<i>Rand</i>	glatt	2/4 (50%)
	unscharf	2/4 (50%)
<i>Form</i>	rund	1/4 (25%)
	lobuliert	1/4 (25%)
	sternförmig	2/4 (50%)
<i>Binnenstruktur</i>	homogen	1/4 (25%)
	inhomogen	3/4 (75%)
<i>Septen</i>	keine	4/4 (100%)
<i>Intensität</i>	isointens	2/4 (50%)
	dunkel	2/4 (50%)
<i>Längsachse</i>	zur Mamille orientiert	1/4 (25%)
	nicht beurteilbar	3/4 (75%)

<u>Kinetik</u>		
<i>Enhancement</i>	homogen	1/4 (25%)
	inhomogen	3/4 (75%)
<i>Plateau</i>		0/4 (0%)
<i>wash-out</i>		3/4 (75%)
<i>progredienter Anstieg</i>		1/4 (25%)
<i>blooming</i>	ja	1/4 (25%)
	nein	3/4 (75%)
<i>Zuführendes Gefäß</i>		2/4 (50%)
<i>prominentes Gefäß</i>		1/4 (25%)
<i>kein zuführendes/prominentes Gefäß</i>		1/4 (25%)
<i>Cutis</i>	verdickt	1/4 (25%)
<i>Cutis</i>	nicht verdickt	3/4 (75%)
<i>asymmetrisches Mamillenenhancement</i>		2/2 (50%)
<i>symmetrisches Mamillenenhancement</i>		2/2 (50%)
<i>Mamillensaum</i>	unterbrochen	1/4 (25%)
	intakt	3/4 (75%)

<u>Morphologie im T2</u>		
<i>Intensität</i>	hypointens	4/4 (100%)
<i>Ödem</i>	kein	1/4 (25%)
	perifokal	3/4 (75%)
<i>root-sign</i>	vorhanden	4/4 (100%)
<i>hook.sign</i>	vorhanden	3/4 (75%)
	nicht vorhanden	1/4 (25%)
<i>Lymphknoten</i>	keine	1/4 (25%)
	kleiner als 2 cm	3/4 (75%)

Einer der 3 Primärtumoren war 25 mm groß, unscharf berandet, sternförmig mit inhomogener Binnenstruktur ohne Septen und überwiegend dunkler als das umgebende Parenchym sowohl

in T1 als auch in T2. Die Längsachse war antegrad zur Mamille orientiert, die symmetrisch Kontrastmittel aufnahm und einen intakten Saum hatte. Das Kontrastmittelverhalten des Herdes war inhomogen mit wash-out und blooming. Der Herd war umgeben von einem perifokalen Ödem, hatte Ausläufer in die Umgebung (root-sign) und in den Pectoralismuskel (hook-sign), außerdem war ein zuführendes Gefäß zu sehen.

Ein anderer Primärtumor, 40 mm groß, war glatt berandet, lobuliert mit homogener, isointenser Signalintensität in T1 und Hypointensität in T2. Die Richtung der Längsachse war nicht zu erkennen. Der Tumor war exulceriert, so daß der Mamillensaum durchbrochen, das Mamillenenhancement asymmetrisch und die Cutis verdickt war. Das Kontrastmittel flutete inhomogen an, wurde ausgewaschen, blooming war nicht vorhanden. Ausläufer in die Umgebung, in den Pectoralismuskel und ein prominentes Gefäß in der Nähe des Herdes fielen auf. Der Herd war von einem perifokalen Ödem umgeben. Kleine Lymphknoten waren abgrenzbar.

Der dritte Primärtumor war 30 mm groß und ebenfalls glatt berandet. Er hatte eine runde Form mit inhomogener Binnenstruktur ohne Septen. Die Signalintensität in T1 und T2 war schwächer als das umgebende Drüsenparenchym. In der T2-Wichtung war ebenfalls ein perifokales Ödem, kleine, aber suspekte Lymphknoten und ein zuführendes Gefäß erkennbar. Der Herd zeigte Ausläufer in das Drüsenparenchym, nicht jedoch in den Pectoralismuskel. Das Kontrastmittelenhancement war inhomogen mit wash-out und ohne blooming; die Mamille reicherte asymmetrisch an.

Das Rezidiv war 13 mm groß hatte einen unscharfen Rand, war sternförmig, hatte eine inhomogene Binnenstruktur und keine Septen. Es hatte eine isointense Signalintensität im Vergleich zum restlichen Parenchym in der T1-Wichtung und war dunkler als das restliche Drüsengewebe in T2. Ein Ödem war in der T2-Wichtung nicht zu sehen, die Lymphknoten waren kleiner als 2 cm. Die Richtung der Längsachse war nicht eindeutig beurteilbar, die Mamillen reicherten symmetrisch Kontrastmittel an, der Mamillensaum war intakt. Die Kontrastmittelaufnahme wurde als homogen beschrieben. Plateau, wash-out oder blooming war nicht zu sehen, allerdings fanden sich Ausläufer in die Umgebung und in den Pectoralismuskel hinein.

6.3. Statistische Auswertung

6.3.1. Sensitivität

Bei der Sensitivität bezüglich der Detektion eines Papilloms wurde ein Herd als richtig positiv definiert, wenn eine herdförmige Kontrastmittelanreicherung entsprechend der Lokalisation und Größe des Papilloms erkennbar war. Falsch negativ ist demnach als Fehlen der Kontrastmittelanreicherung definiert.

$$\text{Sensitivität} = \text{RP} / (\text{RP} + \text{FN})$$

$$\text{Sensitivität (Papillome gesamt)} = 50 / (50 + 20) = \underline{71,4\%}$$

$$\text{Sensitivität (Papillome ohne Cis)} = 38 / (38 + 19) = \underline{66,7\%}$$

$$\text{Sensitivität (Papillome mit Cis)} = 12 / (12 + 1) = \underline{92,3\%}$$

6.3.2. Spezifität

Bei der Spezifität bezüglich der Bewertung der Papillome ist die Zahl der falsch positiven definiert als jene Papillome, die im ursprünglichen Befund als Karzinom bewertet wurden, richtig negativ heißt benigner Befund mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung. Von 70 Papillomen gehörten 57 Papillomen zur Gruppe a. Von diesen 57 wurden 31 falsch positiv bewertet; 21 wurden richtig negativ bewertet.

$$\text{Spezifität} = \text{RN} / (\text{RN} + \text{FP})$$

$$\text{Spezifität (Papillome Gruppe a)} = 26 / (26 + 31) = 45,6\%$$

6.3.3. Signifikanz-Test

Können Papillome mit Übergängen in in-situ Karzinome innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms von rein benignen Papillomen mittels MR-Mammographie unterschieden werden?

6.3.3.1. Unterschiede einzelner Merkmalsausprägungen zwischen Papillomen der Gruppe a und b

Einzelne Merkmalsausprägungen zeigten bei den Papillomen der Gruppe a Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung im Vergleich zu Papillomen der Gruppe b. Die größte Differenz bestand zwischen glatten und unscharfen Rändern und 27,6%. Um festzustellen, ob diese Unterschiede zufällig sind oder ob sie auf einem 95%-Niveau signifikant sind und eine statistische Aussage zulassen, wurde eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Waren mindestens zwei der erwarteten Häufigkeiten ≤ 5 , wurde der exakte Fisher-Test zur Berechnung der exakten 2-seitigen Signifikanz verwendet. War keine oder nur eine erwartete Häufigkeit ≤ 5 , kam der Likelihood-Test zur Ermittlung der asymptotischen Signifikanz zur Anwendung. Die genauen Ergebnisse der statistischen Testverfahren zeigt Tabelle 8. Insgesamt wird deutlich, daß zwischen der Morphologie und Kinetik von Papillomen der beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von 95% die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann.

Tabelle 8: Ergebnisse des chi-Quadrat-Tests ausgesuchter Merkmalsausprägungen bei Papillomen der Gruppe a + b.

Statistische Signifikanz, wenn $p \leq 0,05$		
	Likelihood-Test	Exakter-Fisher-Test
Randkontur scharf/unscharf	$p = 0,08$	
Binnenstruktur in-/homogen	$p = 0,083$	
Signalintensität in T1-Nativ hell/nicht hell		$p = 1,000$
Zentripetales Enhancement ja/nein		$p = 0,139$
Plateau + wash-out ja/nein	$p = 0,514$	
Blooming ja/nein	$p = 0,789$	
Gefäße auffällig ja/nein	$p = 0,082$	
Lymphknoten vorhanden/nicht vorhanden		$p = 0,314$
Gangauffälligkeiten ja/nein	$p = 0,789$	

6.3.3.2. Unterschiede bezüglich der Kombination malignomtypischer Ausprägungen bei Papillomen der Gruppe a und b

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Papillome der Gruppe a von Papillomen der Gruppe b wurden die Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Merkmalskombinationen untersucht. Die einzelnen Elemente der Kombinationen sind malignomtypische

Ausprägungen der in Tabelle 2 auf S.29 aufgeführten Merkmale. Tabelle 9 zeigt, daß zwischen Papillomen der Gruppe a und b keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Merkmalskombinationen bestehen und die Nullhypothese angenommen werden muß.

Tabelle 9: Anzahl der verstärkt kontrastmittelanreichernden Papillome der Gruppe a und b mit bestimmter Merkmalskombination

Merkmalskombination: Plateau bzw. wash-out +	Anzahl der kontrastmittel- anreichernden Papillome der Gruppe a	Anzahl der kontrastmittel- anreichernden Papillome der Gruppe b	p-Wert
blooming	9/38 (23,7%)	3/12 (25,0%)	p= 0,926
Hypointensität in der T2-Wichtung	23/38 (60,5%)	6/12 (50%)	p = 0,521
Rand unscharf	10/38 (26,3%)	4/12 (33,3%)	p = 0,641
KM-Enhancement zentripetal	1/38 (2,6%)	2/12 (16,7%)	p = 0,139
Perifokales Ödem	3/38 (7,9%)	1/12 (8,3%)	p = 1,000
Rand unscharf und T2 dunkel	9/38 (23,7%)	4/12 (33,3%)	p = 0,514

6.3.3.3. Unterschiede bezüglich der Kombination malignomtypischer Ausprägungen bei Papillomen der Gruppe a und insgesamt 514 herdförmig verstärkt kontrastmittelanreichernden, histologisch verifizierten Malignome

Gibt es Merkmalskombinationen bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MRM, die Papillome von Karzinomen unterscheiden?

Die Unterschiede bezüglich Häufigkeit der untersuchten Merkmalskombinationen der 38 herdförmig anreichernden Papillome der Gruppe a und der 514 herdförmig anreichernden Malignome sind in allen untersuchten Fällen hochsignifikant (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl der 38 verstärkt kontrastmittelanreichernden Papillome der Gruppe a und der 514 verstärkt kontrastmittelanreichernden Malignome mit bestimmter Merkmalskombination

Merkmalskombination: Plateau bzw. wash-out +	Anzahl der kontrastmittel- anreichernden Papillome der Gruppe a	Anzahl der kontrastmittel- anreichernden Malignome	p-Wert
blooming	9/38 (23,7%)	314/514 (61,1%)	p < 0,001
Hypointensität in der T2-Wichtung	23/38 (60,5%)	428/514 (83,3%)	p < 0,001
Rand unscharf	10/38 (26,3%)	387/514 (75,3%)	p < 0,001
KM-Enhancement zentripetal	1/38 (2,6%)	156/514 (30,4%)	p < 0,001
Perifokales Ödem	3/38 (7,9%)	178/514 (34,6%)	p < 0,001
Rand unscharf und T2 dunkel	9/38 (23,7%)	360/514 (70,0%)	p < 0,001

Ein Beispiel eines Papilloms der Gruppe a bezüglich der Darstellung in den T1-gewichteten Subtraktionsaufnahmen 1, 2 und 7 Minuten postkontrast zeigen die Abbildungen 12, 13, 14.

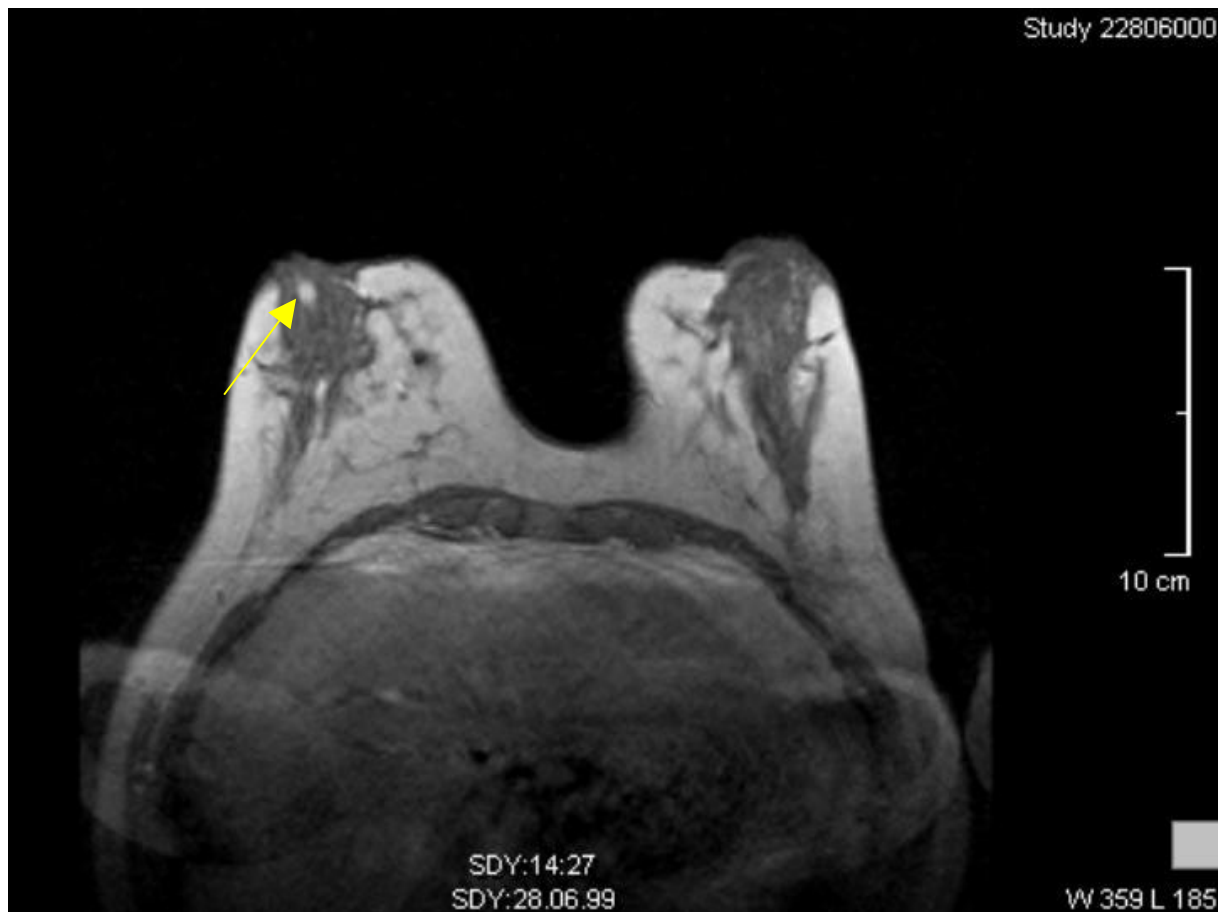


Abb. 12: Papillom der Gruppe a (T1-gewichtete Aufnahme 1 Minute postkontrast)

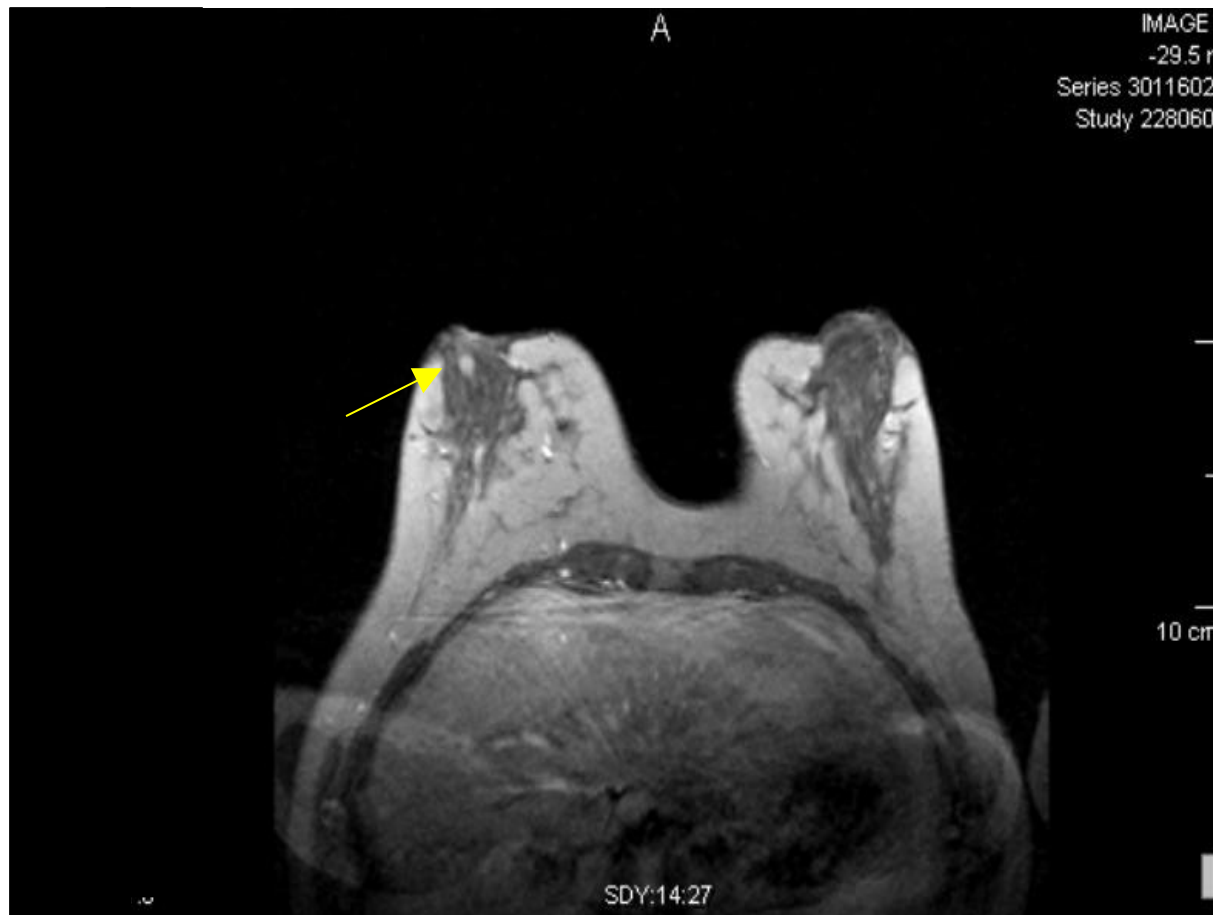


Abb. 13: Papillom der Gruppe a (T1-gewichtete Aufnahme 2 Minuten postkontrast)



Abb. 14: Papillom der Gruppe a (T1-gewichtete Aufnahme 7 Minuten postkontrast)

7. Diskussion

7.1. Bisherige Studien zum Thema „Papillome im MR“ und deren Vergleich mit dieser Studie

Im Gegensatz zu Studien bezüglich der diagnostischen Aussagekraft der MR-Mammographie bei Detektion, Lokalisation und Ausdehnung von invasiven Karzinomen oder der Galaktographie bei sezernierender Mamille gibt es nur wenige Studien, die das Verhalten bezüglich Morphologie und Kinetik von Papillomen in der MR-Mammographie beschrieben (Merchant et al., 1991; Rovno et al., 1999; Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000). Eine Zusammenfassung dieser Studien zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Zusammenfassung der wichtigsten Aussagen der anderen Studien

	Ergebnis	Kritik
Merchant et al., 1991	4. MRM erkannte Multizentrität 5. Multiple Papillome befanden sich brustwandnah, waren homogen und glatt berandet.	4. nur eine Patientin 5. Verzicht auf dynamische Messung

Krämer et al., 1999	6. nicht erwähnt, ob prospektiv oder retrospektiv, geblindet oder in Kenntnis der Histologie 7. Das Verhalten der Papillome bezüglich Morphologie und Kinetik wird nicht detailliert beschrieben 8. Die Bewertung des diagnostischen Werts der Galaktographie richtet sich nach der Detektion des Papilloms; sie orientiert sich nicht an der Detektion und Bewertung der Malignome	<ul style="list-style-type: none"> • Papillome zeigen „oft“ keine Kontrastmittelaufnahme in der MR-Mammographie (MRM) • Papillome zeigen „vielseitige“ Anreicherungsmuster • Galaktographie bleibt Diagnostik der Wahl bei Patientinnen mit Mamillensekretion auf Grund eines Papilloms • Die MRM ist eine hilfreiche Zusatzdiagnostik
---------------------	---	--

Fortsetzung Tabelle 11

Orel et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> • 4 von 6 Papillomen zeigten in der prospektiven Auswertung eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme • alle 6 Papillome zeigten flüssigkeitsgefüllte Gänge 9. Die histologische Diagnose stimmte bei 11 von 15 Patientinnen mit Mamillensekretion mit dem MR-Befund überein	10. Messung des Patientenkollektivs mit unterschiedlichen Techniken <ul style="list-style-type: none"> • keine schlußfolgernden Konsequenzen der Ergebnisse
Rovno et al., 1999	11. Papillome stellen sich teils als verstärkt kontrastmittelaufnehmende, umschriebene, glatt berandete Struktur dar 12. Papillome zeigen teils kein verstärktes Enhancement	13. Messung des Patientenkollektivs mit unterschiedlichen Techniken 14. keine Blindstudie

Merchant et al. beschrieben den Fall einer 48-jährigen Patientin mit positiver Familienanamnese (Merchant et al., 1991). 9 Jahre vor der MR-Untersuchung fiel klinisch eine Galaktorrhoe auf, bei der damaligen Operation wurde ein intraduktales Papillom entfernt.

Aktuell hatte sie zyklusabhängige Schmerzen, stärker in der linken Brust, mammographisch und sonographisch fielen multiple Zysten und multiple homogene glattrandige, zum Teil intrazystische Densitäten auf. Die MR-Untersuchung wurde an einem 1,5T Philips Gyroscan-Tomographen unter Verwendung einer Einzel-Mammapule mit einer Schichtdicke von 5mm durchgeführt. Auf die Applikation von Kontrastmittel (KM) und die kinetische Messung wurde verzichtet. Eine Erklärung hierfür wird nicht gegeben. In der T1-Wichtung kamen brustwandnah multiple, teilweise intrazystische, solide glatt berandete Herde mit schwacher Signalintensität zur Darstellung. Der Nutzen der Untersuchung lag darin, daß die Multizentrität der Erkrankung, deren Abstand zur Haut und Brustwand sowie die anatomischen Beziehungen sichtbar wurden (Merchant et al., 1991).

Krämer et al. berichteten über 35 Patientinnen mit sezernierender Mamille, die im Anschluß an die mammographische, galaktographische und MR-mammographische Untersuchung operiert wurden (Krämer et al., 1999). Die Patientinnen waren zwischen 16 und 71 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre. Ziel war die Evaluation der MR-Mammographie (MRM) alleine und in Kombination mit Mammographie und Galaktographie bei der Diagnostik intraduktaler Papillome. Die Untersuchungen wurden an Tomographen der Firma Siemens (Magnetom SP 63 oder Vision) bei einer Feldstärke von 1,5 T und einer Schichtdicke von 4mm durchgeführt. Die kinetischen Daten wurden 1, 2, 3, und 8 Minuten nach Applikation von 0.15 mg/kg Gd-DTPA mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 3 ml/s gemessen. Als einziges Malignitätskriterium definierten die Autoren einen Anstieg der Signalintensität von mindestens 100% innerhalb der ersten 3 Minuten nach KM-Applikation. Plateau, Wash-out, zentripetales Enhancement, segmentale verstärkte KM-Anreicherung oder morphologische Kriterien wurden nicht zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden herangezogen. Eine Stellungnahme hierfür findet sich nicht. Weiter erwähnen die Autoren nicht, ob die Befunder bezüglich der Histologie geblindet waren und ob es sich um eine retrospektive oder prospektive Studie handelt. Histologisch wurde in 16 Fällen ein Papillom diagnostiziert, das in 6 Fällen in ein in-situ Karzinom überging. 21 der 35 exstirpierten Läsionen zeigten keine Kontrastmittelaufnahme. Selbst bei niedrigeren KM-Dosen ist ein völliges Fehlen der Kontrastmittelaufnahme selten zu beobachten, es sei denn das applizierte Kontrastmittel wurde paravasal appliziert. 14 verbleibende histologisch verifizierte Läsionen zeigten eine KM-Aufnahme. 6 dieser 14 zeigten eine Anreicherung von weniger als 100% innerhalb der ersten 3 Minuten und wurden als nicht malignomtypisch gewertet. Wie viele Papillome sich unter den Läsionen befanden, die gar kein Kontrastmittel

aufnahmen, erwähnen die Autoren ebenso wenig wie die Anzahl der Papillome, die innerhalb der ersten drei Minuten einen geringeren Anstieg der Signalintensität als 100% zeigten. 8 Läsionen wiesen malignomtypisches Enhancement auf. 5 der malignomtypisch anreichernden Herde entsprachen 5 der 6 Papillome mit Zonen maligner Transformation. 3 der malignomtypisch anreichernden Veränderungen entsprachen 3 von insgesamt 3 invasiven Karzinomen. Ein Papillom mit Zonen maligner Transformation reicherte verstärkt Kontrastmittel an. Der Anstieg der Signalintensität blieb knapp unter der als malignomsuspekt definierten Grenze von 100%. Ein Merkmal, das spezifisch bei Papillomen auftrat, wurde nicht gefunden. Vielmehr zeigten die Papillome vielseitige Anreicherungsmuster. Keines der Papillome zeigte ein karzinomtypisches Enhancement. Die Galaktographie detektierte keinen der malignen Prozesse innerhalb oder in Randstrukturen der Papillome und führte nur bei einem der invasiven Karzinome zu einer richtigen Bewertung im Sinne eines Karzinoms. Spezifische Unterscheidungskriterien zwischen benignen und malignen Läsionen bestanden nicht. Trotz mangelnder Kriterien zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Veränderungen, der falschen Bewertung der Dignität bei 2 invasiven Karzinomen und 6 in-situ Karzinomen in Transformationszonen von Papillomen mittels Galaktographie im Gegensatz zur Detektion maligner Veränderungen in 8 von 9 Fällen mittels MRM kamen die Autoren zu dem Schluß, daß bei sezernierender Mamille auf Grund von Papillomen die Galaktographie weiterhin die Diagnostik der Wahl darstellt. Papillome blieben durch fehlende Kontrastmittelanreicherung zu oft unentdeckt. Die MR-Mammographie stelle aber zum Ausschluß eines Malignoms eine sinnvolle Zusatzuntersuchung dar. Bei galaktographischem Verdacht auf das Vorliegen eines Papilloms und negativem MR, könne man der Operation bei asymptomatischen Patienten abwartend gegenüberstehen. Bei jeglicher Form von Kontrastmittelanreicherung, auch wenn sie nicht malignomtypisch ist, sollten regelmäßige Verlaufskontrollen in geeignet kurzen Zeitabständen stattfinden (Krämer et al., 1999). Dieser Empfehlung sollte kritisch begegnet werden, da die Autoren nur eines der Malignitätskriterien zur Bewertung heranzogen.

Die Studie von Orel et al. geht ebenso wie die von Krämer et al. von Patienten mit sezernierender Mamille aus (Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000). Zwischen 1992 und 1998 wurden mittels eines 1,5 T MR-Tomographen (Signa; GE Medical Systems) 23 Patientinnen mit Mamillensekretion untersucht. Innerhalb dieser Zeit wurde eine aktualisierte Version der bisher verwendeten Software eingeführt. Dadurch differierte die zeitliche Auflösung innerhalb der Untersuchungen zwischen 3 min 30 sec und 90 sec. Appliziert wurde 0.1

mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA in ca. 10 s. Bei anderen Studien dieser Arbeitsgruppe, bei der Untersuchungen aus demselben Zeitraum ausgewertet wurden, betrug die Kontrastmitteldosis konstant 20 ml pro Patientin, unabhängig vom Körpergewicht (Orel et al., 1997 a; Orel et al. 1997 b). Es bleibt unklar, warum den Teilnehmerinnen der verschiedenen Studien im gleichen Zeitraum unterschiedliche Kontrastmitteldosen appliziert wurden. Bei der Untersuchung der 23 Patientinnen mit Mamillensekretion betrug die Schichtdicke 2-3 mm. Die Daten wurden mittels 3D-Technik gewonnen. Die Mammæ waren während der Untersuchung leicht komprimiert. Als Malignitätskriterien definierten die Autoren verstärkte Kontrastmittelaufnahme ohne Angabe eines zugehörigen Spektrums, ringförmige Kontrastmittelaufnahme, unscharfe Ränder und segmental verstärkte Kontrastmittelaufnahme. Kinetische Informationen bezüglich des Kontrastmittelverhaltens über die Zeit lieferten angeblich keine nützlichen Zusatzinformationen zur Differenzierung von benignen und malignen Herden (Orel et al., 1994; Orel et al., 2000). Bei Verwendung uneinheitlicher Kontrastmitteldosen ist dieses Erkenntnis nicht verwunderlich. Von den 23 Patientinnen mit sezernierender Mamille wurden 15 operiert, die übrigen 8 Patientinnen hatten eine mittlere Verlaufskontrolle von 20 Monaten. 5 von 8 in Form einer klinischen und/oder mammographischen Untersuchung, die restlichen 3 durch Anamneseerhebung. Die 15 operativ entfernten Läsionen enthielten 6 Papillome ohne Übergang in ein in-situ Karzinom innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms (Gruppe a) und 1 Papillom mit Übergang in ein in-situ Karzinom (Gruppe b). Von den 6 Papillomen der Gruppe a zeigten 4 eine herdförmige Kontrastmittelanreicherung subareolar, die von leicht und kleinherdig, bis zu deutlich und homogen reichte. Ein Papillom der Gruppe a wurde möglicherweise durch einen flüssigkeitsgefüllten Gang verdeckt und kam deshalb nicht zur Darstellung. Eine Erklärung für das andere nicht detektierte Papillom der Gruppe a konnte nicht eruiert werden. Bei allen 6 betroffenen Patientinnen fanden sich flüssigkeitsgefüllte Gänge. Strukturen eines weiteren Papilloms zeigten Übergänge in ein nicht-invasives duktales Karzinom. Bei diesem Papillom, sowie bei den 2 von 2 DCIS-Fällen mit Mikroinvasion und bei einem von 3 DCIS-Fällen ohne Mikroinvasion zeigten sich ebenfalls flüssigkeitsgefüllte Gänge. In der Diskussion gehen die Autoren nicht näher auf Einzelheiten Ihrer Beobachtungen ein. Erwähnt wird lediglich, daß bei 11 der 15 histologisch verifizierten Läsionen die Dignität im MR-Befund mit der im histologischen Befund übereinstimmt. Richtlinien für die Bewertung einer Untersuchung bei Patientinnen mit sezernierender Mamille werden nicht neu definiert. Trotzdem beschreiben die Autoren das große Potential der MRM bezüglich der Sensitivität und Spezifität. Prospektive Studien könnten zeigen, ob sich mittels der MR-Mammographie

zusätzliche Informationen gewinnen lassen, die durch die Galaktographie oder Sonographie nicht gewonnen werden könnten (Orel et al., 2000).

Rovno, et al. beschreiben retrospektiv das Verhalten von 7 Papillomen, die sich klinisch durch Mamillensekretion manifestierten (Rovno et al., 1999). Die Befunder waren bezüglich der Histologie nicht geblindet. Die Papillome stellten sich als kontrastmittelaufnehmende, umschriebene, glatt berandete oder lobulierte Herde im MR dar. 6 dieser 7 Papillome sind in der Studie von Orel, et al. enthalten. Dabei bleibt unklar, warum das 7. Papillom nicht mit in die Untersuchung einbezogen wurde (Orel et al., 2000). In der Studie von Orel wurden die Herdbeschreibungen der Papillome den ursprünglichen Befunden im Sinne einer prospektiven Studie entnommen. Eine herdförmig verstärkt kontrastmittelaufnehmende Struktur wurde nur in 4 der 6 einbezogenen Fälle beobachtet, während die retrospektive Analyse in allen Fällen eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme ergab. Die Ergebnisse der beiden Studien differierten in 2 von 6 Fällen. Rovno et al. beschrieben weitere 16 Papillome, die zu keiner Absonderung der Mamille führten und deren verstärkte KM-Anreicherung ausblieb. Unklar bleibt, wodurch die Patientinnen auffällig wurden. Die technische Inhomogenität bezüglich der zeitlichen Auflösung durch eine Aktualisierung der Software schränkt bei Rovno et al. und Orel et al. die Aussagekraft ein (Rovno et al., 1999; Orel et al., 2000).

Die wenigen Untersuchungen zu diesem Thema beziehen sich mit einer Anzahl zwischen 1 – 23 Patientinnen auf sehr kleine Fallzahlen (Merchant et al., 1991; Rovno et al., 1999). Krämer et al. und Orel et al. beschreiben ausschließlich Papillome, die klinisch durch eine sezernierende Mamille manifest wurden (Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000). Da vor allem Papillome zentraler Duktus eine Mamillensekretion hervorrufen, ist anzunehmen, daß diese Gruppe in den meisten anderen Studien überrepräsentiert ist. Auch in der Mammographie zeigen zentrale Papillome nicht selten einzelne erweiterte Milchgänge, so daß dieses Phänomen möglicherweise nur für einen selektierten Papillomtyp charakteristisch ist. Ob dieses Zeichen pathognomonisch ist oder ob es auch bei anderen Erkrankungen der Mamma, insbesondere bei Malignomen auftritt, wird in diesen Studien nicht untersucht. Zwar ist dieses Symptom in den meisten Fällen durch Papillome verursacht, trotzdem zeigen nicht alle Papillome dieses klinische Erscheinungsbild, so daß angenommen werden muß, daß die Beschreibung der palpatorisch, mammographisch oder sonographisch suspekten Papillome bisher vernachlässigt wurde (Leis, 1989). Gerade die peripheren Papillome, die wesentlich häufiger mit Malignität assoziiert sind, sind klinisch oft okkult (Kalisher et al., 1998).

Einschränkend ist weiterhin, daß die einzelnen Untersuchungsergebnisse unter Verwendung unterschiedlicher Meßparameter gewonnen wurden und somit keine allgemeingültige Aussagekraft besitzen. Merchant beschränkte sich auf die Beschreibung einer einzelnen Patientin und verzichtete auf den Einsatz des Kontrastmittels, Krämer et al. verwendeten 0.15 mg/kg Körpergewicht Gd-DTPA als Infusion, während Orel et al. 0.1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA in ca. 10 s als Bolusinjektion verabreichten und die Mammæ unter Kompression untersucht wurden (Merchant, 1991; Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000). Die Untersuchungsparameter waren sogar innerhalb eines Patientenkollektivs inkongruent (Rovno et al., 1999; Orel, et al. 2000).

Keine der Studien beschreibt Schwierigkeiten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der Papillome von Karzinomen in der MRM. Die Gegenüberstellung der Papillome mit und ohne maligne Transformationszonen wird in keiner der Studien thematisiert.

Die scheinbar unbegrenzten Variationsmöglichkeiten ermöglichen zwar, daß eine MR-Untersuchung optimal an die Fragestellung angepaßt werden kann, erschweren jedoch die Vergleichbarkeit von Ergebnissen beträchtlich. Die Wahl der Sequenz, der Parameter TE und TR, des Anregungswinkels, die Datenakquisition mittels 2D- oder 3D-Gradientenechosequenzen, sowie chemische Zusammensetzung, Menge und Applikationsart des verwendeten Kontrastmittels beeinflussen neben zahlreichen anderen Faktoren die MR-Bildgebung. Dünne Schichten und eine hohe räumliche Auflösung bieten zwar den Vorteil, die Morphologie eines Herdes detaillierter darzustellen, jedoch auf Kosten kinetischer Informationen. Die zeitliche Auflösung verschlechtert sich zugunsten der räumlichen Auflösung und durch die Verwendung dünnerer Schichten wird das signalgebende Gewebsvolumen reduziert, was zu falsch negativen Befunden bezüglich des Anreicherungsverhaltens führen kann.

7.2. Vorbereitung und Durchführung der vorliegenden Studie

Im Rahmen einer retrograden Analyse der MR-Untersuchungen, die am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena zwischen 1994 und 2001 durchgeführt wurden, wurden mit 101 Patientinnen in zufälliger Reihenfolge alle Patientinnen mit histologisch verifizierten Papillomen untersucht, bei denen eine MR-Mammographie (MRM) mit anschließender Operation stattgefunden hatte. Das untersuchte Patientenkollektiv ist im Vergleich zu anderen Studien daher relativ

groß. Durch die zufällige Reihenfolge und die Durchführung als Blindstudie wurde vermieden, auf bestimmte Merkmale besonders zu achten oder die Bewertung durch eine gewisse Erwartungshaltung bezüglich einer Merkmalsausprägung zu beeinflussen.

Es wurden in der vorliegenden Studie nur solche Patientinnen ausgewählt, bei denen die Zuordnung des Herdbefundes im MR und des histologischen Befundes im Anschluß an die Herdbeschreibung und Bewertung eindeutig möglich war. Dies war bei 70 von 108 Papillomen der Fall. Die Herdbeschreibung und Bewertung erfolgte blind. Patientinnen mit zusätzlichen herdförmigen Läsionen, d.h. mit Fibroadenomen, radiärer Narbe, entzündlichen Veränderungen oder invasivem Karzinom wurden ausgeschlossen. Auch Patientinnen mit in-situ Karzinomen, bei denen sich das in-situ Karzinom nicht innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms befand, wurden ausgeschlossen. Dies sollte sicherstellen, daß der beschriebene Herd das histologisch gesicherte Papillom ist.

Die Untersuchungen fanden alle nach einem einheitlichen Meßprotokoll statt, das in der klinischen Routine am Institut auch bei der Diagnostik von invasiven Mammakarzinomen und deren differentialdiagnostischen Abgrenzung zu benignen Läsionen seit Jahren verwendet wird. Die Konzentration des Gd-DTPA betrug 0,1 mmol/kg und entspricht dem Standard vieler Studien auf dem Gebiet der MR-Mammographie. Die Verwendung einer schnellen 2D-Gradientenecho-Sequenz liefert die notwendige zeitliche Auflösung von ca. 1 min. für die Multi-Slice-Bilder und eignet sich zur Akquisition dynamischer Daten.

Im Gegensatz zu anderen Studien fiel in der vorliegenden Studie bei der retrograden Analyse der MR-Mammographien auf, daß ein großer Anteil der Papillome als falsch positives Karzinom bewertet wurde (Krämer et al., 1999; Orel et al., 2000).

Obwohl seit Jahren bekannt ist, daß Papillome stellenweise maligne Zellformationen beinhalten und ein fließender Übergang von mikroinvasiven zu invasiven papillären Karzinomen besteht, stellte keine andere Studie bisher Papillome mit und ohne maligne Anteile gegenüber und versuchte Kriterien zu finden, die eine Abgrenzung ermöglichen (Ohuchi et al., 1984; Andersen et al., 1985; Bässler, 1997). Dabei ist dies im Hinblick auf die Therapie und Prognose der Patientin von erheblicher klinischer Relevanz. In Anbetracht des wachsenden Verständnisses bezüglich der biochemischen und histopathologischen Vorgänge bei der Transformation einer benignen Neoplasie und der Veränderungen, die zum Erwerb der

Mikroinvasion nötig sind, erscheint die differenzierte Betrachtung der MR-mammographischen Befunde als notwendig.

In dieser Arbeit wurde das morphologische und kinetische Verhalten der Papillome unabhängig von klinischen Symptomen untersucht. Die Selektion der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Anschluß an eine retrograde geblindete Befundung und Bewertung durch den Konsensus zweier erfahrener Radiologen auf dem Gebiet der MRM. Theoretisch begründbare Unterschiede bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MR-mammographischen Darstellung der Papillome mit (Gruppe b) und ohne malignen Anteil (Gruppe a) direkt innerhalb oder in Randstrukturen des Papilloms sollten erstmals überprüft werden. Kriterien zur Erleichterung der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu Karzinomen wurden gesucht, um die Anzahl der falsch positiv befundeten Papillome in Zukunft eventuell minimieren zu können.

7.3. Selektion des Patientengutes

Der Anteil von Patientinnen mit einem Papillom, das sich klinisch in Form von Mamillensekretion manifestierte lag in der vorliegenden Studie bei 21,4% und war damit relativ niedrig. In der Literatur wird die Prävalenz der Mamillensekretion bei Papillomen mit bis zu 88% angegeben (Haagensen, 1986; Tavassoli, 1992; Woods et al., 1992). Da die MRM eine technisch aufwendige und teure diagnostische Methode ist, wird das Patientengut durch die strenge Indikation für eine MR-Untersuchung stark selektiert. Die MRM kommt hauptsächlich bei diagnostischen Problemfällen zum Einsatz. In diese Studie wurden nur Patientinnen aufgenommen, die zur Abklärung eines unklaren Befundes eine MRM erhalten hatten und bei denen die histologische Verifizierung im Anschluß ein Papillom ergab. Diese Selektion könnte die relativ niedrige Anzahl an Patientinnen mit Mamillensekretion erklären.

Da insbesondere die am häufigsten auftretenden zentral lokalisierten Papillome zu Mamillensekretion neigen, liegt die Vermutung nahe, daß diese in der vorliegenden Arbeit unterrepräsentiert sind (Peyster und Kalisher, 1979; Page et al., 1987; Cardenosa und Eklund, 1991). Dafür sind periphere Papillome, deren differentialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinomen durch strahlenförmige Ausläufer und Mikrokalk erschwert ist, überrepräsentiert. Diese Vermutung wird weiter durch die Beobachtung gestützt, daß 39,5% der untersuchten Papillome einen unscharfen Rand im MR besaßen, was aufgrund der mammographischen und histopathologischen Entsprechungen (vgl. S. 11f) für ein peripher lokalisiertes Papillom

spricht, sowie das häufige Auftreten von Mikrokalk, dem kein maligner Prozeß zu Grunde liegt (Kalisher et al., 1998). Die Beobachtung, daß bei den hier untersuchten Papillomen 52,6% (20/38) glatte Randstrukturen aufweisen, scheint der Theorie zu widersprechen, daß die untersuchten Papillome zum Großteil peripher lokalisiert sind. Jedoch ist das Auftreten von Pseudoinfiltrationen, die das histologische Korrelat für unscharfe Berandung darstellen könnten, abhängig vom Grad der begleitenden Sklerose. Auch in der Mammographie stellen sich periphere Papillome teilweise als scharf abgrenzbare Verdichtung dar (Kalisher et al., 1998).

Angenommen, daß in der vorliegenden Studie, ähnlich wie bei Ohuchi, ca. 1/3 der Papillome in zentralen Ductus lokalisiert sind und davon 80% (Prävalenz der Mamillensekretion bei Papillomen laut Literatur (Haagensen, 1986; Tavassoli, 1992; Woods et al., 1992)) eine sezernierende Mamille aufweisen, müßten ca. 18 Patientinnen eine solche Mamillensekretion zeigen (Ohuchi et al., 1984). Die tatsächlich Anzahl von Patientinnen mit Mamillensekretion beträgt 15. Nimmt man weiter an, daß 2/3 der Papillome (ca. 47) sich in peripheren Ductus befanden, von denen bei der Studie von Ohuchi 37,5% der Papillome Malignität aufwiesen, entspräche dies übertragen auf die vorliegende Studie 17 Papillomen ($47 \cdot 0,37$). Tatsächlich waren es 13.

Der Anteil von Patientinnen mit sezernierender Mamille, die eine maligne Ätiologie besitzt, liegt in der vorliegenden Studie bei 13%. Dies deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (Tabàr et al., 1983; Leis et al., 1989). Blutige Sekretion war zu 25%, seröse Sekretion zu 0% maligner Ätiologie. Tabàr, et al. berichteten ebenfalls von einem prozentual höheren Anteil maligner Läsionen bei blutiger im Vergleich zu seröser Mamillensekretion (Tabàr et al., 1983). Die genauen Prozentzahlen unterschieden sich zwar, allerdings ist bei der Anzahl von 15 Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, die in diese Studie einbezogen wurden, keine verlässliche Angabe möglich.

Abschließend bleibt jedoch zu erwähnen, daß im Gegensatz zu den in Kapitel 6.1 (S. 48ff) aufgeführten Studien, die lediglich das Verhalten von Papillomen von Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion in der MR-Mammographie thematisieren, in der vorliegenden Studie unabhängig von der klinischen Symptomatik morphologische und kinetische Merkmale von Papillomen in der MRM beschrieben wurden. Damit entspricht das

untersuchte Patientenkollektiv am ehesten der tatsächlichen Verteilung der Papillome, die in der Routine mittels MRM untersucht werden.

7.4. Morphologie und Anreicherung von Papillomen

7.4.1 Morphologie der kontrastmittelanreichernden Papillome der Gruppe a

Die 57 Papillome der Gruppe a waren am häufigsten (52,6%) durch glatte Randstrukturen gekennzeichnet. Durch regressive Veränderungen entstanden allerdings bei 39,5% auch unscharfe Randstrukturen. Deutliche Ausläufer in das umgebende Gewebe (Root-sign) hatten immerhin 13,2%. Diese Ausläufer wuchsen sehr weit ins Gewebe hinein und unterschieden sich dadurch von einzelnen kleinen Ausläufern bei unscharfer Randstruktur. Möglicherweise lag auch Ihnen nur eine regressive Veränderung zugrunde. Teilweise zeigten sie jedoch ein Kontrastmittelenhancement, was einer regressiven Veränderung widerspräche.

Wahrscheinlicher wäre hier eine proliferative Ätiologie. Eine histologische Entsprechung könnten einzelne Proliferate des Papilloms sein, die sich entlang der Drüsengänge ausbreiten. In Anbetracht der Feinheit und der Lokalisation außerhalb der herdförmigen Läsion ist es nicht auszuschließen, daß diese Struktur im histologischen Präparat nicht enthalten oder im Befund nicht explizit erwähnt war.

Ein Großteil der Papillome der Gruppe a besaß eine runde Form (57,9%) und eine inhomogene Binnenstruktur (57,9%), die durch einzelne Herde regressiver Veränderungen, wie Sklerosen oder Fibrosen, zustande kommen könnte, deren Signalintensität in T1 und T2 schwächer war als das restliche Papillom. Eine Septierung fand sich selten (7,9%) und kontrastmittelanreichernde Septen fanden sich in diesem Kollektiv nie. Die meisten Papillome der Gruppe a hatten die gleiche Signalintensität in T1 wie das umliegende Drüsenparenchym und waren hypointens in der T2-Wichtung. Eine Aussage über die Ausrichtung der Längsachse bezüglich der Lokalisation der Mamille war in den meisten Fällen (71,1%) nicht möglich. Dies lag zum einen hauptsächlich daran, daß die Mehrheit der Papillome rund waren und somit keine Längsachse besaßen, außerdem in Einzelfällen nicht zu beurteilen war, da das Papillom und die Mamille nicht in der gleichen Schicht lagen und die räumliche Rekonstruktion nicht eindeutig möglich war.

Das Auftreten eines perifokalen Ödems fand sich in 7,9% und entspricht wahrscheinlich einem Sekretstau. Das Ödem ist zwar theoretisch auf die peripher des Papilloms gelegenen Duktus beschränkt, was jedoch MR-mammographisch in Einzelfällen nicht erkennbar ist. Die exakte Lokalisation ist in der T2-Wichtung bei sehr kleinen Herden schwierig. Das perifokale Ödem entspräche damit den flüssigkeitsgefüllten Gängen, die bei 15,8% der Papillome der Gruppe a zu sehen waren. Duktectasien waren nur bei 13,2% zu sehen. Bei zentral lokalisierten Papillomen ist ein erweiterter Gang in der Mammographie mitunter die einzig sichtbare Veränderung (Cardenosa und Eklund, 1991). In Analogie zum mammographischen und histologischen Erscheinungsbild ist anzunehmen, daß zentral lokalisierte Papillome in der MRM ebenfalls Duktectasien und flüssigkeitsgefüllte Gänge hervorrufen. Das seltene Auftreten von Gangveränderungen im Sinne von flüssigkeitsgefüllten oder erweiterten Gängen im Vergleich zu Studien, die weitgehend Patientinnen mit Mamillensekretion beschreiben, die bei zentralen Papillomen häufiger auftritt, ist ein weiterer Hinweis auf eine Unterrepräsentation zentraler Papillome (vgl. S. 56f) (Kalisher et al., 1998).

7.4.2 Morphologie der Papillome der Gruppe b

Papillome der Gruppe b besaßen überwiegend (66,7%) unscharfe Ränder. Da sich die Herdgrenzen auch in den dynamischen Messungen unscharf darstellten, ist anzunehmen, daß bei den Papillomen der Gruppe b die Erklärung der unscharfen Randstruktur eher in proliferativen, als in regressiven Vorgängen lag. Das Proliferat möglicherweise maligne Zellen, die sich entlang der Drüsengänge ausbreiten. Ein größerer Ausläufer, entsprechend einer Proliferation entlang der Ductus, wurde bei einem der 12 anreichernden Papillome der Gruppe b (8,3%) gefunden. Bei glatten Rändern (25%) ist die Proliferationsaktivität möglicherweise auf das Zentrum des Herdes beschränkt und die Malignome befinden sich innerhalb des Papilloms.

Die Mehrheit der Papillome der Gruppe b hatte eine runde Form (66,7%) und dadurch keine Ausrichtung der Längsachse zur Mamille. Ein kleiner Teil (16,6%) war bezüglich der Längsachse antegrad, keines orthograd zur Mamille orientiert. Eine entsprechende Ausbreitungstendenz in Richtung größerer Gänge kann auch histologisch beobachtet werden. Dies gilt vor allem für peripher gelegene Papillome (Ohuchi et al., 1984). Zentrale Papillome zeigen meist kein ausbreitendes Wachstum. Auch in-situ Karzinome breiten sich von der Peripherie in Richtung Zentrum aus (Bässler, 1997). Die Darstellung der Papillome der Gruppe b in der T2-Wichtung zeigte in 83,3% (10/12) ein hypointenses Signal, was ein

Hinweis darauf ist, daß der Anteil an extrazellulärer Matrix und Flüssigkeit der Papillome und des Drüsengewebes annähernd gleich war bzw. der solide Anteil bei Papillomen im Vergleich zum Drüsengewebe überwog. Von einem perifokalen Ödem war nur ein Papillom (8,3%) umgeben, die Drüsengänge waren bei einem Papillom flüssigkeitsgefüllt und bei 2 Papillomen erweitert.

7.4.3 Kinetik der Papillome der Gruppe a

Papillome der Gruppe a zeigten überwiegend ein homogenes Kontrastmittelenhancement (55,3%) mit Wash-out (42,1%) oder Plateau (34,2%). Es ist zu vermuten, daß die Gefäßdichte bei Papillomen im Vergleich zu dem umgebenden Parenchym erhöht ist. Die histologische Diagnose eines Papilloms ist an das Vorhandensein eines gefäßführenden Stromas gebunden, das für eine schnelle Anflutung und ein schnelles Auswaschen des Kontrastmittels verantwortlich sein könnte (Abb. 15) (Bässler, 1997).

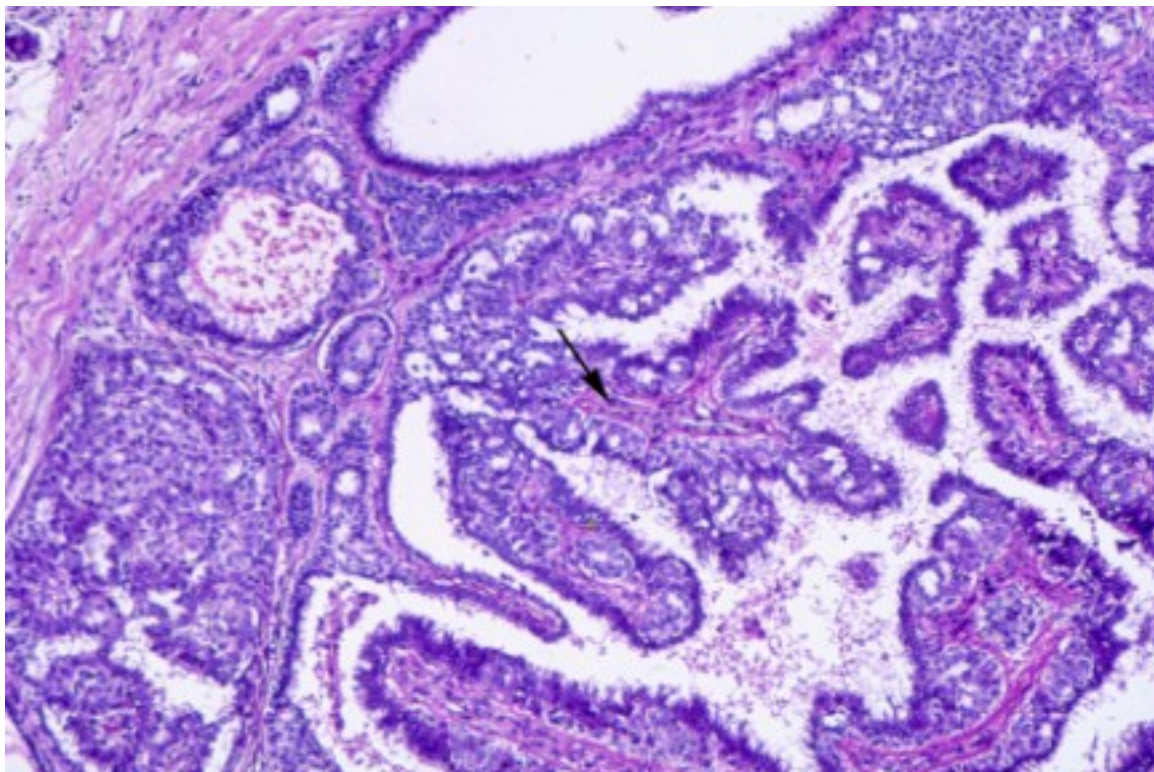


Abb. 15: Histologisches Bild eines Papilloms. Der Pfeil zeigt das fibrovaskuläre Stroma.
(<http://ccm.ucdavis.edu/tgmouse/JENSEN-MAMM2000/pap-1/slide48.jpg>)

Bei einem Papillom war das Kontrastmittelenhancement ringförmig. Der genaue histologische Befund beschrieb regressive Veränderungen in Form sklerosierter Areale. Sklerosebezirke zeigen keine verstärkte Kontrastmittelanreicherung. Das dynamische Kontrastmittelverhalten zeigte meist (71,1% (27/38)) keinen zunehmenden Verlust der Kontrastmittelkontur im Verlauf der Messungen (Blooming). Das Blooming Zeichen wurde in einer anderen Arbeit, parallel zu der vorliegenden Arbeit, auf dessen diagnostischen Wert geprüft. Der hohe positive Vorhersagewert von 88,8% bei 793 histologisch verifizierten verstärkt kontrastmittelaufnehmenden Herden, die auf dieses Zeichen untersucht wurden, macht deutlich, daß dieses Zeichen relativ karzinomspezifisch ist (Baltzer, 2002). Der Anteil der Papillome der Gruppe a, der Blooming zeigt (28,9%), ist unter diesem Gesichtspunkt hoch. Histopathologisch treten bei Papillomen häufig Areale einer sklerosierenden Adenose auf, die durch die Epi- und Myoepithelhyperplasien entsteht (Bässler, 1997). In den Arealen mit sklerosierender Adenose wächst das Gewebe in die Gefäße ein. Dadurch werden die Gefäßwände permeabel und Kontrastmittel kann allmählich in den stromareichen Extravasalraum diffundieren.

Ein zuführendes Gefäß war in 18,4%, ein prominentes Gefäß in 13,2% zu erkennen. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, daß Papillome eine erhöhte Gefäßversorgung im Vergleich zu anderen benignen Läsionen zeigen. Der Mamillensaum war in 10,5% der Papillome der Gruppe a unterbrochen. Das Papillom befand sich in diesen Fällen direkt retromamillär und stellte sich als kleine runde oder längliche, kontrastmittelaufnehmende Struktur dar, die den Mamillensaum durchbrach (Abb. 8, S. 32). Gefäßveränderungen im Mamillenbereich führten bei der Hälfte dieser Papillome zu einer Asymmetrie der Kontrastmittelanreicherung zugunsten der ipsilateralen Mamille. Bei einem Papillom war die Cutis verdickt. Eine Erklärung fand sich nicht. Ein Zustand nach Radiatio oder eine entzündliche Komponente wurden nicht beschrieben.

7.4.4. Kinetik der Papillome der Gruppe b

Das Kontrastmittelverhalten von Papillomen der Gruppe b war durch eine meist inhomogene Kontrastmittelaufnahme (50%) mit Plateau (25%) oder Wash-out (41,7%) gekennzeichnet. Ein homogenes Anreicherungsmuster fand sich bei einem Viertel (vgl. Tab. 6, S. 37f). Die

inhomogene Kontrastmittelanreicherung spiegelt einzelne Areale verstärkter Stoffwechsel- und Wachstumsvorgänge im Sinne stark atypischer oder maligner Zellpopulationen wider (Gimbrone et al., 1972; Kaiser und Zeitler, 1987). Ein zentripetales Anreicherungsverhalten, dem eine Erhöhung der Gefäßdichte und deren erhöhte Permeabilität zugrunde liegen, fand sich 16,7% (Buadu et al., 1996; Weind et al., 1998). Ein erkennbares zuführendes Gefäß hatte nur eines der zwölf kontrastmittelaufnehmenden Papillome der Gruppe b (8,3%). Der Mamillensaum war in einem Fall durchbrochen, in dem das Papillom direkt retromamillär lokalisiert war. Ein zentrales Papillom mit Übergang in ein in-situ Karzinom ist pathologischen Beschreibungen zufolge eine große Ausnahme (Ohuchi et al., 1984). Das Anreicherungsverhalten der beiden Mamillen war in diesem wie auch bei den übrigen Papillomen der Gruppe b symmetrisch, die Cutis nicht verdickt.

7.4.5. Vergleich zwischen der Morphologie und Kinetik der Papillome der Gruppe a und b

Einzelne Merkmale unterschieden sich deutlich bezüglich ihrer Ausprägungen. Der größte Unterschied bestand zwischen glatter und unscharfer Randstruktur und betrug 27,6%. Um festzustellen, ob diese Unterschiede zufällig sind oder ob sie auf einem 95%-Niveau signifikant sind und eine statistische Aussage zulassen, wurde eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt (Tabelle 8, S.43). Insgesamt wurde deutlich, daß zwischen der Morphologie und Kinetik von Papillomen der beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von 95% die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann. Da die Nullhypothese bei p-Werten $\leq 0,1$ auf einem Signifikanzniveau von 90% nicht abgelehnt werden könnte, bleibt anzunehmen, daß statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen, die durch größere Fallzahlen ermittelt werden könnten.

Bevor neue Untersuchungen mit größeren Fallzahlen überprüft haben, ob die Unterschiede signifikant sind, muß die Nullhypothese angenommen werden. Dies bedeutet für die Diagnostik eines Papilloms im MR, daß die Zahl der falsch positiven anhand von morphologischen und kinetischen Kriterien bis dahin nicht weiter gesenkt werden kann.

Ob die Ähnlichkeit des Verhaltens der beiden Gruppen im MR ein Hinweis dafür ist, daß bei einem weitaus größeren Teil kleinste Herde von in-situ Karzinomen histologisch nachweisbar wären, bleibt eine bloße Vermutung und muß genauer untersucht werden. Das karzinomtypische Anreicherungsverhalten vieler Papillome mit Wash-out oder Plateau spricht

zumindest für eine erhöhte Gefäßdichte dieser Papillome, die auf eine erhöhte Stoffwechselleistung, wie sie Karzinome haben, deutet. Hauptverantwortlich für das Kontrastmittelverhalten ist wahrscheinlich das gefäßführende Stroma. Da die Diagnose eines Papilloms an die Existenz eines gefäßreichen Stromas gebunden ist, müßten aber alle Papillome durch rasche Kontrastmittelaufnahme und Plateau oder Wash-out gekennzeichnet sein. Das Kontrastmittelverhalten schien unabhängig vom Grad der Atypien oder der Proliferationsaktivität zu sein, allerdings waren die Fallzahlen der Papillome mit Atypien zu klein, um den Papillomen ohne Atypien sinnvoll gegenübergestellt werden zu können. Ergänzende Erklärungen wären für das Verständnis der Kontrastmittelaufnahme notwendig.

Das Auftreten eines prominenten oder zuführenden Gefäßes war bei den Papillomen der Gruppe a häufiger. Da der Unterschied nicht signifikant war, ist es möglich, daß die Beobachtung zufällig ist. Eine Erklärung für das häufigere Auftreten der genannten Gefäßauffälligkeiten bei den Papillomen der Gruppe b könnte aber auch sein, daß die höhere Proliferationsaktivität im Vergleich zu Papillomen der Gruppe a eine geordnete und differenzierte, langsam fortschreitende Ausbildung größerer Gefäße nicht zuläßt, sondern zur Bildung kleinster Gefäße mit gestörter Architektur und erhöhter Permeabilität führt. Ein weiteres Indiz für eine besser differenzierte Gefäßarchitektur ist das überwiegend homogene Anreicherungsmuster bei Papillomen der Gruppe a. Eine Aktualisierung des Kenntnisstandes der histopathologischen Veränderungen könnte zusätzliche Ursachen für das karzinomähnliche Verhalten aufdecken. Die Prävalenz von Papillomen der Gruppe b sollte erneut geprüft werden. Die Detektion kleiner Läsionen hat sich im Vergleich zu der von Ohuchi, et al. verwendeten Techniken durch den Gewinn neuer molekularbiologischer und genetischer Erkenntnisse und deren praktischen Anwendung wahrscheinlich stark verbessert (Ohuchi et al., 1984). So könnten z.B. bestimmte CD44-Isoformen, deren Neoexpression in einer frühen Phase der Kanzerogenese auftreten, als Marker benutzt werden (Bankfalvi, et al. 1998).

Ohuchi et al. untersuchten in Japan die Prävalenz von Papillomen, bei denen Zonen innerhalb bzw. in Randstrukturen des Papilloms maligne Zellformationen enthielten (Ohuchi et al., 1984). Da die Inzidenz des Mammakarzinoms in Japan niedriger ist, könnten durch neue histopathologische Studien bezüglich der Prävalenz von Papillomen, die mit Malignität assoziiert sind, zusätzlich untersucht werden, ob in Europa die Prävalenz von Malignomen in Papillomen höher ist als in Japan (Tominaga und Kuroishi, 1995).

7.4.6. Kombinationen einzelner Merkmale zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Papillomen mit und ohne Malignität sowie von invasiven Karzinomen.

Der positive Vorhersagewert bezüglich eines Karzinoms bei Auftreten von Plateau betrug bei 514 Malignomen 64,8% für Plateau, der für Wash-out 86,4%. Bei Papillomen betrug dieser für Plateau jedoch nur 18,8% und für Wash-out 23,8%. Diese Werte sind auf Grund der kleinen Anzahl maligner Papillome eingeschränkt ($PPV = RP / (RP + FP)$). Die Tendenz zeichnet sich aber in Zusammenhang mit dem Fehlen statistisch signifikanter Unterscheidungsmerkmale ab. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der Papillome a von Papillomen b bzw. von Karzinomen waren einzelne Merkmale alleine nicht ausreichend (Tabelle 8, S.43). Bei der Suche spezifischer Merkmalskombinationen wurde deutlich, daß auch bei der Häufigkeit der untersuchten Merkmalskombinationen zwischen den 38 Papillomen der Gruppe a und den 12 Papillomen der Gruppe b keine signifikanten Unterschiede existieren (Tabelle 9, S. 44).

Im Gegensatz dazu sind die Differenzen bezüglich der Häufigkeit aller untersuchten Merkmalskombinationen zwischen 38 Papillomen der Gruppe a und 514 invasiven und nicht-invasiven Karzinomen hochsignifikant (Tabelle 10, S.45). Da jedoch zwischen 16,7% bei der Kombination Plateau/Wash-out + Hypointensität in T2-gewichteten Aufnahmen und 69,6% bei der Kombination Plateau/Wash-out + zentripetales Anreicherungsmuster der Malignome durch die Anwendung der genannten Merkmalskombinationen nicht als Malignom bewertet würden, erscheint es nicht sinnvoll, Merkmalskombinationen als ausschließliche Malignitätskriterien einzuführen. Selbst bei der sensitivsten Merkmalskombination, Plateau/Wash-out + Hypointensität in der T2-Wichtung, wären in der vorliegenden Studie für jedes vermiedene, falsch positiv befundene Papillom 6 Malignome übersehen worden. Da die MRM als die sensitivste Methode für die Detektion invasiver Karzinome ist, kommt sie hauptsächlich beim Malignomausschluß zum Einsatz. Daher ist eine Erhöhung der Spezifität auf Kosten der Sensitivität nicht angebracht.

7.4.8. Unterschiede zwischen Papillomen und papillären Karzinomen

Die statistische Auswertung ist auf Grund der kleinen Fallzahl der invasiv-papillären Karzinome nicht sinnvoll. Die Beobachtungen sind möglicherweise zufällig. Interessant und erwähnenswert erscheint aber die Tatsache, daß weder bei den Papillomen ohne malignen Anteil, noch bei den Papillomen mit malignem Anteil ein Ausläufer des Herdes den

Pectoralermuskel erreichte, 3 der 4 papillären Karzinome dieses Zeichen aber besaßen. Papilläre Karzinome haben nach Mastektomie eine Rezidivrate von 12 % (Bässler, 1997), die sich durch eine solche „Verankerung“ im Muskel erklären ließe, da eine Resektion in-toto ohne die Entfernung des Musculus pectoralis unmöglich ist. Zusätzlich besaßen alle papillären Karzinome Ausläufer in das umgebende Parenchym, die den Pectoralermuskel nicht erreichten. Nicht nur bei den papillären, sondern bei allen Malignomen fanden sich entsprechende Ausläufer relativ häufig (324/514), so daß das sogenannte Root-sign mit einem positiven Vorhersagewert von 92,3% ($324/(324+27)$) ein sehr sicherer Hinweis für das Vorliegen eines Karzinoms ist. Bei den 38 Papillomen der Gruppe a, leider auch bei den 12 Papillomen der Gruppe b war das Root-sign mit 13,2% (5/38) bzw. 8,3% (1/12) wesentlich seltener zu beobachten.

Ferner fand sich bei 3 der 4 papillären Karzinome ein perifokales Ödem, als dessen Ursache man eine erhöhte Gefäßpermeabilität und der in Karzinomen erhöhte intravasale Druck vermuten könnte. Auch das perifokale Ödem mit einem positiven prädiktiven Wert von 90,6% ($184/(184+19)$) ist ein sicherer Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms, das die Papillome ebenfalls selten zeigen. Verwunderlich ist das häufige Auftreten eines auffälligen Gefäßes, da papilläre Karzinome kein bzw. kaum fibrovaskuläres Stroma besitzen und die Gefäßversorgung vielmehr durch eine erhöhte Gefäßdichte kleiner Gefäße mit gestörter Architektur gewährleistet sein müßte. Das Auftreten von auffälligen Gefäßen war bei den Papillomen der Gruppe b weniger häufig als bei Papillomen der Gruppe a und müßte bei papillären Karzinomen demzufolge noch seltener sein. Allerdings könnte ein größeres und intakteres Gefäß ein langsames Wachstum signalisieren und ein prognostisch günstiges Zeichen sein. Ein als Rezidiv aufgetretenes papilläres Karzinom hatte kein auffälliges Gefäß. Es zeigte ein langsames homogenes Anreicherungsverhalten ohne Plateau oder Wash-out, auch ein Blooming war nicht zu beobachten. Das Fehlen einer Gefäßauffälligkeit, des Blooming-Zeichens und das langsame Anreicherungsverhalten ist vereinbar mit der Tatsache, daß papilläre Karzinome stromaarm bzw. stromalos sind, aus Proliferaten schlecht differenzierter Epithelzellen bestehen und wenig vaskularisiertes, bindegewebiges Stroma enthalten. So war Blooming-Zeichen nur bei einem papillären Karzinom sichtbar. (Bässler, 1997). Als Erklärung für das Blooming-Zeichen wird vermutet, daß Kontrastmittel durch die erhöhte Vaskularisation von Karzinomen bzw. benignen Läsionen (Papillome, mastopathische Proliferationen) schnell anflutet und durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und erhöhten intravasalen Druck in den Extravasalraum austritt, sich dort verteilt und allmählich abtransportiert wird (Baltzer, 2002).

7.5. Grenzen der vorliegenden Arbeit

Eine Reihe verschiedenster Faktoren zwingt zur kritischen Bewertung der vorliegenden Arbeit. Die Zahl des Patientenkollektivs ist zwar umfangreicher als die der übrigen Studien auf diesem Gebiet, aber trotzdem nicht ausreichend, um eine allgemeingültige Aussage über die Morphologie und Kinetik von Papillomen im MR treffen zu können, sofern dies bei fehlender Standardisierung überhaupt möglich ist.

Obwohl Papillome zu den häufigsten benignen Neoplasien gehören, ist die Fallzahl in der vorliegenden Studie noch relativ gering. Eine Erklärung besteht darin, daß die MR-Mammographie ein teures und technisch aufwendiges diagnostisches Verfahren ist, das nur bei einem selektierten Patientenkollektiv zum Einsatz kommt, wenn die Aussagekraft anderer Verfahren, z.B. der Mammographie oder der Galaktographie, erschöpft ist, bevor mittels dieser Methoden eine sichere Diagnose gestellt werden konnte. Die Zahl der durchgeführten Untersuchungen bei Patientinnen mit klinisch oder mammographisch auffälligen Papillomen ist derzeit noch zu gering, um angemessene Patientenzahlen für eine Studie innerhalb eines geeigneten Zeitrahmens zu erhalten. Das Patientenkollektiv könnte zwar im Rahmen von Multi-Center-Studien gewonnen werden, jedoch müßten hierfür einheitliche Standards bezüglich Untersuchungs- und Bewertungsparameter eingeführt werden.

Krämer et al. beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen der diagnostischen Aussagekraft der Galaktographie und der MR-Mammographie bzw. zwischen deren Kombination und dem alleinigen Gebrauch der Galaktographie (Krämer et al., 1999). Die Patientinnen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, erhielten jedoch nur in 2 Fällen eine Galaktographie. Eine vergleichende Aussage zwischen den beiden diagnostischen Verfahren war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie.

Ein weiterer Nachteil ist die fehlende Unterteilung in „zentrales“, „peripheres“, „solitäres“ und „multiples“ Papillom. Angaben bezüglich der Entartungswahrscheinlichkeit zufolge finden sich in Papillomen, die in peripheren Ductus lokalisiert sind, häufiger Zonen maligner Dignität (Ohuchi et al., 1984; siehe Abb. 3, S. 9). Die peripheren Papillome entstammen den terminal duct lobular units (TDLU siehe Abb. 1, S. 5), die auf Grund ihrer Proliferationsaktivität als Entstehungsort der duktaalen Karzinome gelten. Bei multiplem Auftreten erhöht sich die Prävalenz eines Papilloms, dessen Strukturen maligne

Zellformationen beinhalten (Bässler, 1997). Aus diesen Gründen wäre es wünschenswert im Rahmen einer groß angelegten Studie zu prüfen, ob die morphologischen und kinetischen Eigenschaften sich zwischen den einzelnen Papillomuntergruppen (zentral solitär, peripher solitär und peripher multipel) unterscheiden. Denkbar wäre, daß die peripheren Papillome, die teilweise durch den Grad der Sklerose histologisch das Bild einer Pseudoinfiltration zeigen, analog zur mammographischen Erscheinung im MR durch unscharfe Ränder gekennzeichnet sind, während sich die zentralen Papillome eher als runder Herd mit Duktectasien darstellen (Kalisher et al., 1998). Möglicherweise zeigen die peripheren Papillome auf Grund der oben genannten histopathologischen Unterschiede wesentlich häufiger und mehr Karzinomzeichen, wie wash-in, Plateau/wash-out, blooming, zentripetales Enhancement und Hypointensität in T2 als dies zentral lokalisierte Papillome tun und sind zu einem größeren Anteil Ursache falsch-positiver Bewertung (Ohuchi et al., 1984; Bässler, 1997). Weiterhin wäre es interessant, ob der Grad der Sklerose wie bei Fibroadenomen mit reziproker Kontrastmittelaufnahme einhergeht.

Durch die visuelle Auswertung der Filmaufnahmen war die Bewertung diskreter Unterschiede an der Grenze zwischen Plateau und Wash-out im Einzelfall schwierig. Eine exakte Differenzierung zwischen Plateau und Wash-out, definitionsgemäß ein Abfall von mindestens 10% der Signalintensität im Anschluß an das initiale Wash-in, wäre in diesen seltenen Fällen nur mittels computergestützter Messungen der Signalintensität über die Zeit möglich. Bei diskreten Unterschieden der Signalintensität an der Grenze zwischen Plateau und Wash-out wurde immer zugunsten des Plateaus entschieden. Die Angaben bezüglich des positiven und negativen Vorhersagewerts (PPV bzw. NPV) sowie der Sensitivität und Spezifität (mit Konfidenzintervallen) bezüglich Plateau- und Wash-out bei Karzinomen lag bei PPV (Plateau/Wash-out) = 80,4% ($\pm 3,4\%$) und NPV (Plateau/Wash-out) = 77,8% ($\pm 5,6\%$); Sensitivität (Plateau/Wash-out) = 90,9% ($\pm 2,5\%$) und Spezifität = 59,1% ($\pm 5,8\%$). Diese Werte stimmen bezüglich des PPV und der Sensitivität mit Angaben der Literatur überein. Der NPV und die Spezifität bezüglich eines positiven Plateau/Wash-out Phänomens lagen durch die visuelle Auswertung unter den Angaben der Literatur (Kuhl et al., 1999; Gust, 2002). Eine genaue Messung des initialen Signalanstiegs hätte darüber hinaus möglicherweise hilfreiche Zusatzinformationen erbracht. War ein Herd in der ersten Postkontrastaufnahme überdurchschnittlich signalintens, wurde dies als ein Hinweis auf das Vorliegen einer benignen Veränderung gewertet, was nur eine subjektive Einschätzung bedeutet.

Die Beschreibung der morphologischen Charakteristika eines Herdbefundes wurde mittels nativer Aufnahmen durchgeführt. Bei Herden mit gleicher Signalintensität wie das umliegende Gewebe oder bei besonders kleinen Herden, beides traf für Papillome häufig zu (Tabelle 6, S. 37f), war die Beschreibung der Morphologie in den nativen Aufnahmen schwierig. In Ausnahmefällen wurden für die Bewertung morphologischer Charakteristika auch Postkontrastaufnahmen miteinbezogen. Dadurch könnte die Beschreibung verfälscht sein, da in diesen Fällen nur der KM-anreichernde Anteil des Herdes beschrieben wurde.

Papillome sind häufig mit einer fibrozystischen Mastopathie assoziiert (Bässler, 1997). Da die Unterscheidung flüssigkeitsgefüllter Gänge von kleinen Zysten problematisch ist, muß angenommen werden, daß ein größerer Anteil der Papillome flüssigkeitsgefüllte Ductus lactiferi aufweist, die im Falle multipler Zysten aber nicht abgegrenzt werden konnten. Die unterschiedlichen Ergebnisse in der prospektiven Analyse bei Orel et al. im Vergleich zu der vorliegenden Blindstudie unterstützen diese Vermutung (Orel et al., 2000). Orel et al. beschreiben das Auftreten von Gangauffälligkeiten, d.h. erweiterte oder flüssigkeitsgefüllte Gänge, im MR bei Patientinnen mit sezernierender Mamille als Charakteristikum eines Papilloms (Orel et al., 2000). Unter 15 Patientinnen mit Mamillensekretion befanden sich in der vorliegenden Blindstudie nur 2 mit eindeutig flüssigkeitsgefüllten und 5 mit erweiterten Gängen, bei denen die differentialdiagnostische Abgrenzung zu Zysten möglich war.

Bei der Differenzierung zwischen einem Ausläufer des Herdes und einem zuführenden Gefäß wurde darauf geachtet, daß der Ausläufer die gleiche Signalintensität in der T1- und der T2-Wichtung wie der Herd besitzt. Die Signalintensität ist aber bei sehr feinen Strukturen durch Überlagerungen von anderem Gewebematerial, das in der gleichen Schicht abgebildet wird, verfälscht. Ein sehr kleines Gefäß könnte demnach das Bild eines Ausläufers imitieren, da die Signalintensität des umgebenden Parenchyms die des Gefäßes überlagert und sich das Gefäß dadurch isointenser darstellt als es ist.

Eine prospektive Studie mittels MR-gestützter Biopsie könnte neue Erkenntnisse der zugrundeliegenden pathologischen Veränderungen von MR-mammographischen Malignitätskriterien zu Tage bringen. Studien über die Konzentration von Tumorangiogenesefaktoren in der Umgebung neoplastischer Veränderungen zeigen, daß deren Konzentration auch bei benignen Neoplasien erhöht ist (Weind et al., 1998). Deren pathognomonische Bedeutung ist bisher unklar. Bleibt die Neoplasie benigne oder werden

hier gerade die Voraussetzungen für ungehemmtes, autonomes Wachstum geschaffen? Entsprechen die unscharfen Ränder im MR-Bild der histopathologisch erkennbaren Pseudoinfiltration durch die regressiven Veränderungen der Papillome? Eine bessere Kommunikation zwischen Pathologen und Radiologen verbessert die Diagnostik und das Verständnis der Pathogenese (Tot et al., 2000).

Durch eine MR-gesteuerte Punktion könnte mit größtmöglicher Sicherheit bestätigt werden, daß die Herdbeschreibung auch wirklich das Papillom erfaßt und nicht die mastopathischen Veränderungen, die zusätzlich bei nahezu jeder Patientin histologisch beschrieben werden. Von der vorliegenden Studie wurden zwar alle Patientinnen ausgeschlossen, bei denen eine eindeutige Zuordnung von Herdbeschreibung und Histologie nicht sicher möglich war, aber dennoch muß man kritisch hinterfragen, wie sicher eine Zuordnung überhaupt möglich ist, zumal ein Papillom äußerst selten innerhalb komplett unveränderten Drüsengewebes zu finden ist. Diesem Kritikpunkt könnte durch den Einsatz einer MR-gestützten Biopsie entgegnet werden, auch wenn selbst bei den Biopsievorrichtungen Standardabweichungen zu minimalen Unterschieden zwischen dem Ziel der Punktion und der biopsierten Stelle in weichem Gewebe einer lebenden Patientin führen.

Der Ausgangspunkt der vorliegenden retrograden Studie war die histologische Diagnose eines Papilloms und nicht die pathologische Mamillensekretion. Dadurch sollte sichergestellt werden, die Gesamtheit der histologisch verifizierten Papillome zu erfassen. Betrachtet man die geringe Sensitivität bezüglich des Auffindens eines Papilloms anhand der pathologischen Mamillensekretion, scheint diese Vorgehensweise gerechtfertigt. Nur 15 der 70 in dieser Studie untersuchten Papillome zeigten eine Mamillensekretion, darunter waren nur zwei der 13 Papillome der Gruppe b. Die Sensitivität bezüglich der Detektion eines Papilloms anhand der sezernierenden Mamille betrug in der retrograden Analyse damit 21,4% für alle Papillome und nur 15,4% ($2/(2+11)$) für Papillome der Gruppe b. Im Vergleich dazu lag die Sensitivität bezüglich der herdförmigen Kontrastmittelaufnahme in der MRM bei 71,4% ($50/(50+20)$). Papillome der Gruppe a (Papillome ohne direkten Übergang in Strukturen eines Malignoms innerhalb oder in Randstrukturen eines Papilloms) zeigten eine Sensitivität bezüglich pathologischer Kontrastmittelanreicherung von 66,7% ($38/(38+19)$), Papillome der Gruppe b (direkter Übergang in Strukturen eines CIS vorhanden) von 92,3% ($12/(12+1)$). Ein Papillom mit kleinen Herden eines LCIS G1 reicherte kein Kontrastmittel an. Dies lag wahrscheinlich daran, daß die Herde mit 3mm Größe zu klein waren, um in der MRM

detektierbar zu sein. Die klinische Relevanz von LCIS Herden G1 ist unklar. Haagensen et al. gingen sogar soweit, daß sie vermuteten, daß LCIS-Herde in der Postmenopause mit dem restlichen Drüsenparenchym involutieren (Haagensen et al., 1978). Selbst wenn dies nicht zuträfe, ist ein LCIS ein sehr langsam wachsendes Malignom (Bässler, 1997). Allerdings neigen lobuläre in-situ Karzinome zur Multifokalität und es ist daher wichtig, ihr Ausmaß präoperativ bestimmen zu können. Das Grading liefert in diesem Fall aber die Information, daß es sich um eine sehr gut differenzierte Form handelt, die nicht nur in der MR-Diagnostik, sondern auch histologisch einem benignen Geschehen näher steht als einem invasiven Karzinom.

Die Sensitivität bezüglich der Detektion eines Papilloms mittels pathologischem Kontrastmittelverhalten lag zwar höher als mittels einer sezernierenden Mamille, jedoch zeigt sich gleichzeitig, daß das Ziel, die Gesamtheit der Papillome zu beschreiben, bei weitem nicht erreicht werden konnte. Von den klinisch und mammographisch okkulten Papillomen abgesehen, wurden mittels MR-Mammographie ein Drittel der Papillome nicht entdeckt (Andersen et al., 1985; Kalisher et al., 1998). Hauptsächlich kleine Papillome kamen durch die Wahl der Schichtdicke von 4 mm nicht zur Darstellung. Eventuell hätten einige der MR-mammographisch okkulten Papillome unter der Verwendung dünnerer Schichten detektiert werden können. Es wäre aber auch denkbar, daß die Verwendung dünnerer Schichten sich nachteilig auf die Sensitivität auswirkt. Die Mehrheit der Papillome besitzt die gleiche Signalintensität wie das umgebende Parenchym bei Nativaufnahmen. Bei der Detektion ist man daher auf die dynamischen Messungen angewiesen. Der Unterschied zwischen der Signalintensität einer Läsion mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme und des normalen Drüsenparenchyms könnte durch dünnere Schichten soweit verringert werden, daß der Unterschied nicht mehr sichtbar ist und sich der Herd auch in der Dynamik nicht mehr abgrenzen läßt. Betrachtet man die Randstrukturen der Papillome der Gruppe a, so zeigte sich, daß 39,5% (15/38) eine unscharfe Kontur aufweisen, was malignomtypisch ist und eine bessere räumliche Auflösung wahrscheinlich keine Vorteile besitzt. Eine bessere zeitliche Auflösung könnte theoretisch begründbare Unterschiede des dynamischen Verhaltens der Gruppen a und b durch detailgetreuere Analyse der dynamischen Daten zu Tage bringen. Potentiell könnte so die Spezifität verbessert werden.

Die Studie ergab, daß Papillome zu 54,4% (31/57) fälschlich als Karzinom bewertet wurden und 18,3% aller falsch positiven Befunde ausmachten. Die Aufgabe dieser Studie bestand

darin, eine Erklärung für dieses Phänomen zu finden und darüber hinaus Bewertungskriterien zu definieren, die das Papillom vom Karzinom unterscheiden. Traten Unterschiede bezüglich einzelner Merkmalsausprägungen auf, wurde anhand des chi-Quadrat-Tests untersucht, ob diese Unterschiede signifikant oder zufällig sind. Die statistische Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da nicht der Patient, sondern die herdförmige Läsion als Beobachtungseinheit gewertet wurde und damit eine Patientin mit zwei Papillomen, die sich innerhalb einer Patientin wahrscheinlich ähnlicher sind als zwei Papillome von zwei Patientinnen mit unterschiedlichen Gewebeeigenschaften, wie zwei verschiedene Patientinnen mit je einem Papillom gewertet wurde. Hätte jedoch nur ein Papillom pro Patientin in diese Studie einbezogen werden können, entspräche dies nicht der klinischen Realität.

Weiter hätte sich die Frage gestellt, welches Papillom zu werten ist und welches nicht. Es hätte also Selektionsprobleme hervorgerufen, so daß die Chance eines Papilloms in die Untersuchung einbezogen zu werden nicht mehr für alle Papillome gleich gewesen wäre.

7.6. Procedere bei malignomtypischem MR-Verhalten

Die MR-Mammographie gilt als das derzeit sensitivste diagnostische Verfahren zur Detektion invasiver Karzinome und deren differentialdiagnostische Abgrenzung von benignen Läsionen. Auch kleinste Karzinome ab 3 mm Größe kommen in der MR-Mammographie zur Darstellung. Da die Prognose des Mammakarzinoms von der Tumorgroße und dem Lymphknotenstatus bestimmt wird, ist das Ziel aller diagnostischen Verfahren eine sichere und frühzeitige Detektion. Jede Erhöhung der Spezifität auf Kosten der Sensitivität ist daher nicht erstrebenswert. Die Angaben bezüglich der Sensitivität bei der Detektion von in-situ-Karzinomen schwanken zwischen 43 und 94%. Vor allem Non-high-Grade DCIS zeigen vereinzelt kein malignomsuspektes Kontrastmittelverhalten (Neubauer, 2001). Auf Grund der mangelnden Erkenntnisse bezüglich der klinischen Relevanz nicht-invasiver Karzinome und den Beobachtungen der Autopsie-Studien, bei denen in 25% der weiblichen Patientinnen klinisch okkulte in-situ Karzinome nachgewiesen wurden, scheint es fraglich, ob die Detektion aller niedrig maligner, non-invasiver Malignome überhaupt wünschenswert ist (Andersen et al., 1985). Die Detektion von in-situ Karzinomen innerhalb eines Papilloms oder dessen Randstrukturen gelang in der vorliegenden Arbeit mit einer Sensitivität von 92,3%, wobei fraglich ist, ob hier der maligne Anteil des Papilloms zur Diagnose führte oder ob der Befund das Ergebnis des karzinomtypischen Kontrastmittelverhaltens der Papillome war. Ein spezifisches Merkmal zur Unterscheidung zwischen den Papillomen der Gruppe a und b, sowie zum sicheren Ausschluß eines invasiven Karzinoms konnten leider nicht gefunden

werden. Das Auftreten der genannten Merkmalskombinationen, besonders Plateau/Wash-out und hypointenses Signal in der T2-Wichtung, bekräftigen den Malignomverdacht. Da peripher lokalisierte Papillome möglicherweise maligne entarten können und vor allem bei multiplem Auftreten das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms erhöht ist, empfiehlt sich aber im Allgemeinen eine chirurgische Exstirpation.

Andere diagnostische Verfahren scheinen der MR-Mammographie nicht überlegen zu sein. Die Galaktographie ist ein unspezifisches Verfahren, das zeitaufwendig ist und großes Geschick zur Sondierung der Gänge erfordert. In der Literatur findet sich die Beschreibung einer durchgeführten MR-Galaktographie unter Verwendung von Gd-DTPA, das sowohl in die Drüsengänge als auch intravenös appliziert wird. Dieses Verfahren scheint keine zusätzlichen Informationen zur „konventionellen“ dynamischen MR-Mammographie zu liefern und wurde seit der Erstbeschreibung 1997 nicht mehr erwähnt. Mit der Ductographie wurde ein neues Verfahren zur Darstellung von Drüsengängen entwickelt (Teboul, 1988). Durch die Verwendung von fiberoptischen Materialien konnte der Durchmesser des Endoskops zur Darstellung der Milchgänge auf 0,4mm reduziert werden (Okazaki, et al. 1999). Dennoch sollte nicht vergessen werden, daß bei der Darstellung des Drüsenganges nichts über die Tiefenausdehnung eines Tumors gesagt werden kann. Bei einem Papillom werden die kleinen DCIS-Herde innerhalb eines Papilloms kaum zu detektieren sein. Die Anwendung des Verfahrens ist außerdem an die Sekretion der Mamille zum Untersuchungszeitpunkt gebunden. Die Darstellung der terminalen Ductus ist zudem nicht immer möglich, dabei werden gerade diese Abschnitte als der häufigste Entstehungsort duktaler Carcinoma in-situ diskutiert (Wellings und Jensen, 1973). Es ist daher fraglich, ob sich diese Methode in Zukunft durchsetzen kann. Die zytologische Untersuchung des Sekrets gewinnt durch die Anwendung molekularbiologischer Marker zur Detektion monoklonaler Mikrosatelliten-DNA und einer Aspirationstechnik zum Erhalt des Sekrets an diagnostischer Sicherheit (Hou et al., 2000; Miyazaki et al., 2000). Eine Aussage bezüglich der Tumorausdehnung kann jedoch nicht getroffen werden, so daß eine zusätzliche Bildgebung in Form der MR-Mammographie notwendig ist.

8. Literatur

Algire GH and Chalkley HW (1945) Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. 1. Vascular reaction of mice to wounds and to normal neoplastic transplants. J Natl Cancer Inst 6:73-85.

Amaaki T, Enomoto K, Kosaka A and Faulin LJ (1974) Characteristics of nipple discharge lesions of the breast and contrast mammography. Jpn J Surg 4:112-120.

Andersen J, Nielsen M and Christensen L (1985) New aspects of the natural history of in situ and invasive carcinoma in the female breast. Results from autopsy investigations. Verh Dtsch Ges Pathol 69:88-95.

Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J and Sigfússon B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. BMJ 297:943-948.

Axel L (1984) Surface coil magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 8:381-384.

Bässler R: Mamma. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie - Band 4. Springer, Berlin Heidelberg New York (1997) S. 135-365.

Baker KS, Davey DD and Stelling CB (1984) Ductal abnormalities detected with galactography: frequency of adequate excisional biopsy. AJR Am J Roentgenol 162:821-824.

Baker LH (1982) Breast cancer detection demonstration project: five year summary report. CA Cancer J Clin 32:194-225.

Baltzer P (2002) Blooming - Ein neues Zeichen in der dynamischen MR-Mammographie: Auftreten und diagnostische Wertigkeit in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdbefunden. FSU Jena, eingereichte Dissertation.

Basset O, Gimenez G, Mestas JL, Cathignol D and Devonec M (1991) Volume measurement by ultrasonic transverse or sagittal cross-sectional scanning. Ultrasound Med Biol 17(3):291-296.

Becker N und Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981 - 1990. Springer, Berlin Heidelberg New York (1998) S. 366-386.

Beral V, Bull D, Doll R, Peto R and Reeves G (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative analysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360:187-195.

Berse B, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF and Senger DR (1992) Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages and tumors. Mol Biol Cell 3(2):211-220.

Bloch F (1946) Nuclear induction. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys (Physical Review) 69:127-136.

Böcker W und Kunze KD: Mamma. In: Böcker W, Denk H und Heitz U (Hrsg.): Pathologie. Urban & Fischer, München New York (2001) S. 909-927.

Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JHCL and Sjeff HJR (1995) Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197:743-747.

Boné B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L and Verres B (1995) Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol* 36(2):111-116.

Bosari S, Lee AK, De Lellis RA, Wiley BD, Heatley GJ and Silverman ML (1992) Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 23(7):755-761.

Brown LF, Lanir N and Mc Donagh J, Tognazzi K, Dvorak AM and Dvorak HF (1993) Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol* 142:273-283.

Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Conolly JL and Schnitt SJ (1995) Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 26(1):86-91.

Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200(3):639-649.

Bunker JP, Houghton J and Baum M (1998) Putting the risk of breast cancer in perspective. *BMJ* 317:1307-1309.

Cahn MD, Tran T, Theur CP and Butler JA (1997) Hormone replacement therapy and the risk of breast lesions that predispose to cancer. *Am Surg* 63(10):858-860.

Cardenosa G: Breast imaging companion. Lippincott-Raven, Philadelphia (1997) S. 371-383.

Cardenosa G and Eklund GW (1991) Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 181:751-755.

Carter D (1977) Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. Cancer 39:1689-1692.

Choucair RJ, Holcomb MB, Mathews R and Hughes TG (1988) Biopsy of nonpalpable breast lesions. Am J Surg 156(6):453.

Curpen BN, Sickles EA, Sollitto RA, Ominsky SH, Galvin HB and Frankel SD (1995) The comparative value of mammographic screening for women 40 – 49 years old versus women 50 – 64 years old. AJR Am J Roentgenol 164(5):1099-1103.

Damadian R (1971) Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science 171(976):1151-1153.

Deutsche Gesellschaft für Senologie, 1985

In: <http://www.med.uni-jena.de/ufk/cd/mamma1.htm>

Devitt JE (1985) Management of nipple discharge by clinical findings. Am J Surg: 149(Suppl 6):789-792.

Di Pietro S, Coopmans De Yoldi D, Bergonzi S, Gardani G, Saccozzi R and Clemente C (1979) Nipple discharge as a sign of preneoplastic lesion and occult carcinoma of the breast: clinical and galactographic study in 103 consecutive patients. Tumori 65:317-324.

Di Pietro S, Fariselli G, Bandieramonte G, Coopmans de Yoldi G, Guzzon A, Viganotti G and Pilotti S (1985) Systematic use of the clinical-mammographic-cytologic triplet for the early diagnosis of mammary carcinoma. Tumori 71(2):179-185.

Diner WC (1981) Galactography: mammary duct contrast examination. AJR Am J Roentgenol 137(2):217-221.

Dinkel HP, Gassel AM, Muller T, Lourens S, Rominger M and Tschammler A (2001) Galactography and exfoliative cytodiagnostic in women with abnormal nipple discharge. Obstet Gynecol 97(4):625-629.

Dupont WD and Page DL (1985) Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 312:146-151.

El Yousef SJ, Alfidi RJ, Duchesneau RH, Hubay CA, Haaga JR, Bryan PJ, Lipuma JP and Ament AE (1982) Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. *J Comput Assist Tomogr* 7:215-218.

Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J und Caffier H: *Frauenheilkunde*. Urban & Fischer, München Jena (2001) S. 502-574.

Folkman J, Merler E and Abernathy C (1970) Isolation of a tumor factor responsible for neovascularisation. *J Exp Med* 133:275-288.

Foulot H, Durand JC, Vielh P, Salmon RJ, Labeta C et Pilleron JP (1988) Ecoulement par le mamelon sans tumeur palpable. Experience de l'Institut Curie de 1970 à 1984. *Presse Med* 17(24):1243-1246.

Friedenson B (2000) Is mammography indicated for women with defective BRCA genes? Implications of recent scientific advances for the diagnosis, treatment and prevention of hereditary breast cancer. *Med Gen Med* E9.

Fritschy P, Müller E, Sauter R and Kaiser W (1984) MR-Imaging with special coils for visualisation of superficial organs and structures. *Radiology* 153:243-244.

Frykberg ER and Bland KI (1993) In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 26:29-27.

Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, Tardivon A, Masselot J and Vanel D (1994) Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 191:625-631.

Gimbrone MA, Leapman SB, Cotran RS and Folkman J (1972) Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularisation. *J Exp Med* 136:261-276.

Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB and Linden SS (1992) The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg* 58(11):661-666.

Gotzsche PC and Olsen O (2000) Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355(9198):129-134.

Guidi AJ, Fischer L, Harris JR and Schnitt SJ (1994) Microvessel density in ductal carcinoma in-situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 86(8):614-619.

Gust G (2002) Morphologie der Karzinome in der MRM. FSU Jena, eingereichte Dissertation

Haagensen CD: Diseases of the breast. Saunders, New York. (1971) S. 528-590.

Haagensen CD: Diseases of the breast. Saunders, Philadelphia (1986) S. 136-191.

Haagensen CD, Stout AP and Phillips JS (1951) The papillary neoplasms of the breast. 1. Benign intraductal papilloma. Ann Surg 133:18-36.

Haagensen CD, Lane N, Lattes R and Bodian C (1978) Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in-situ) of the breast. Cancer 42:737-769.

Haid A, Hergan K, Oser W and Zimmermann G (1996) Value of preoperative axilla ultrasound in breast carcinoma. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 113:98-100

Harms SE and Flaming DP (1993) MR imaging of the breast. J Magn Reson Imaging 3:277-283.

Harms SE, Flaming DP, Evans WP, Harries SA and Brown S (1995) MR imaging of the breast: current status and future potential. AJR Am J Roentgenol 163(5):1039-1047.

Harms SE, Flaming DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA and Wells RV (1993) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 187(2):493-501.

Hendrick JW (1957) Intraductal papilloma of the breast. In: Carter D (1977) Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. Cancer 39:1689-1692.

Heywang-Köbrunner SH (1992) Contrast-enhanced MR imaging of the breast: survey of 1200 patient examinations. Radiology 185:246.

Heywang-Köbrunner SH and Viehweg P (1994) Sensitivity of contrast-enhanced MR imaging of the breast. Magn Res Imag Clin N Am 4:527-538.

Heywang-Köbrunner SH, Schlegel A and Beck R (1993) Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. J Comp Assist Tomogr 17:891-900.

Heywang SH, Frenzl G, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R and Krischke I (1985) Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. Rofo Fortschr Geb Rontenstr Neuen Bildgeb Verfahr 143(2):207-212.

Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann RJ and Lissner J (1986) MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. J Comp Assist Tomogr 10:199-204.

Hölzel D, Klamert A und Schmidt M: Krebs. Häufigkeiten, Befund, Behandlungsergebnisse. Zuckschwert, München Bern Wien New York (1996) S. 289.

Hou M, Tsai K, Chai C and Huang T (2000): A simple intraductal aspiration method for cytodiagnosis in nipple discharge. Acta Cytol 44(6):1029-1034.

Hou MF, Huang TJ, Huang YS and Hsieh JS (1995) A simple method of duct cannulation and localization for galactography before excision in patients with nipple discharge. Radiology 195:568-569.

<http://ccm.ucdavis.edu/tgmouse/JENSEN-MAMM2000/pap-1/slide48.jpg>

<http://ccm.ucdavis.edu/tgmouse/JENSEN-MAMM2000/pap-1/slide50.jpg>

<http://www.rki.de>

Inaji H, Yayoi E, Maeura Y, Matsuura N, Tominaga S, Koyama H, Takatsuka Y and Mori T (1987) Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive tool in the diagnosis of early breast cancer. Cancer 60(12):3008-3013.

Jackson VP. Galactography. In: Basset LW, Jackson VP, Jahan R and Fu YS Gold RH (eds.): Diagnosis of diseases of the breast. Saunders, Philadelphia (1997) S. 283-289.

Jensen HM, Chen I, De Vault ME and Lewis AE (1982) Angiogenesis induced by "normal" human breast tissue: a possible marker for precancer. Science 218:293-295.

Johnson TL and Kini SR (1991) Cytologic and clinicopathologic features of abnormal nipple secretions. Diagn Cytopathol 7(1):17-22.

Kaiser WA (1990) Dynamic MR-Breast Imaging using a double breast coil: a step towards routine MR examinations. *Radiology* 7:39-68.

Kaiser WA (1993) MR-Mammographie. *Radiologe* 33:292-299.

Kaiser W und Zeitler E (1985) Kernspintomographie der Mamma: Erste klinische Ergebnisse. *Röntgenpraxis* 38:256-262.

Kaiser W und Zeitler E (1986a) Kernspintomographie der Mamma-Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil 1: Untersuchungsverfahren. *ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 144(4):459-465.

Kaiser W und Zeitler E (1986b) Kernspintomographie der Mamma-Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil 2: Diagnostik. *ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 144(5):572-579.

Kaiser WA and Zeitler E (1987) MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology* 165:120.

Kalisher L, Rickert RR and Sharo RJ (1998) Solitary peripheral papilloma of the breast: A radiologic-pathologic correlation of a benign lesion that may mimic breast cancer on mammography. *AJR Am J Roentgenol* 171:605-609.

Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J and Connolly DT (1989) Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246(4935):1309-1312.

Kenemans P, Scheele F and Burger CW (1997) Hormone replacement therapy and breast cancer morbidity, mortality and recurrence. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 71:199-203.

Keßler M, Milz P, Sittek H und Reiser M (1995) Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. *ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 62:160-172.

Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS and Ferrara N (1993) Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppress tumor growth in vivo. *Nature* 362(6423):841-44.

Kopans DB, Meyer JE and Lindfers KK (1985) Whole breast US-imaging: four-year follow-up. *Radiology* 157:505-507.

Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W and Lang N (1998) Magnetic imaging and its role for the diagnosis of multicentric breast cancer. *Anticancer Res* 18(3C):2163-2164.

Krämer SC, Rieber A, Görich J, Aschoff AJ, Tomczak R, Merkle EM, Müller M and Brambs HJ (1999) Diagnosis of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. *Eur Radiol* 10:1733-1736.

Kraus FT and Neubecker RD (1962) Relationship between benign breast disease and cancer. In: Carter D (1977) Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. *Cancer* 39:1689-1692.

Krebsregister Saarland 1995. In: Gaus W, Hingst V, Mattern R, Reinhardt G, Seich HJ, Sonntag HG (Hrsg.): *Ökologisches Stoffgebiet*. Hippokrates Thieme, Stuttgart (1999) S. 242.

Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J and Schild HH (1999) Dynamic breast MR imaging: Are Signal Intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101-110.

Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM and Dvorak HF (1992) Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol* 140(7):2340-2349.

Lauterbur PC (1973) Image formation by induced local interactions: Examples employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242:190-191.

Leis HP (1989) Management of nipple discharge. *World J Surg* 13:736-742.

Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV and Ferrara N (1989) Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenetic mitogen. *Science* 246(4935):1306.

Lewison EF and Lyons JR (1953) Relationship between benign breast disease and cancer. In: Carter D (1977) Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. *Cancer* 39:1689-1692.

Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM and Hann LE (1994) Stereotactic 14-gauge breast biopsy: How many specimens are needed? *Radiology* 192(3):793-795.

Lidbrink A, Elfving J, Frisell J and Jonsson E (1996) Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analyse of false positive cases from the Stockholm trial. *BMJ* 312:273-276.

Logan-Young W and Hoffmann NY: *Breast cancer: a practical guide to diagnosis*. Mt Hope, Rochester (1994) S. 193-209.

Lykke AJ and Cummings R (1969) Inflammation in healing. Time-course and mediation of exsudatin in wound healing in the rat. *Br J Exp Pathol* 50:309-318.

Manavi M, Baghestanian M, Kucera E, Berger A, Schatten C, Pischinger K and Czerwenka K (2001) Papilloma-Virus and c-erb-2-Expression in Disease of the Mammary Nipple. *Anticancer Res* 27:797-803.

Mansfield P, Morris PG and Ordige (1979) Carcinoma of the breast imaged by NMR. *Br J Radiol* 52:242-243.

Marchant DJ. Nipple discharge. In: Marchant DJ (ed.) *Breast disease*. Saunders, Philadelphia (1997) S. 15-19.

Merchant TE, Kievit HCE, Beijerink D, Van der Putte SCJ and De Graaf PW (1991) MRI appearance of multiple papilloma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 19: 63-67.

Meden H, Neues KP, Roben-Kampken S and Kuhn W (1995) A clinical, mammographic, sonographic and histologic evaluation of breast cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 48(2):193-199.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennet LM, Ding W, et al. (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266(5182):66-71.

Miyzaki M, Tamaki Y, Satika I, Fujiwara Y, Kadota M, Masuda N, Ooka M, Ohnishi T, Ohue M, Sekimoto M, Tomita N, Furukawa J, Matsuura N and Monden M (2000) Detection of microsatellite alterations in nipple discharge accompanied by breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 60:35-41.

Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F and Claussen CD (1997) Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 168(5):1323-1329.

Murad TM, Contesso G and Mouriessse H (1981) Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* 48(1):122-133.

Norton LW, Zeligman BE and Pearlman NW (1988) Accuracy and cost of needle localization biopsy. *Arch Surg* 123:947-950.

Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B and Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359:909-919.

Nyström L, Larsson LG, Wall S, Rutqvist LE, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J and Tabár L (1996) An overview of the Swedish randomised mammography trials: total mortality pattern and the representivity of the study cohorts. *J Med Screening* 3:85-87.
Oestmann JW: Radiologie. Ein fallorientiertes Lehrbuch. Thieme, Stuttgart New York (2002) S. 225.

Ohuchi N, Abe R and Kaisai M (1984) Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D Reconstruction Study of 25 cases. *Cancer* 54(4):605-611.

Okazaki A, Hirata K, Okazaki M, Svane G und Azavedo E (1999) Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. *Eur Radiol* 9:583-590.

Orel SG, Schnall MD, Li Volsi VA and Troupin RH (1994) Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 190(2):485-493.

Orel SG, Mendoca MH, Reynolds C, Schall MD, Solin LJ and Sullivan DC (1997a) MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202:413-420.

Orel SG, Reynolds C, Mitchell DS, Lawrence JS, Douglas LF and Sullivan DC (1997b) Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 205:429-436.

Orel SG, Dougherty CS, Reynolds C, Czerniecki BJ, Siegelman ES and Mitchell DS (2000) MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 216:248-254.

Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH and Rosato EF (1995) Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 196(1):115-122.

Page DL and Anderson TJ: *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone, Edinburgh (1987) S. 104-119.

Page DL, Van der Zwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE and Hartmann WH (1978) Relation between component parts of fibrozystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 61:1055-1063.

Parker SH, Burbank, Jackman RJ, Aucerman CJ, Cardenosa G, Link TM, Coscia JL, Eklund GW, Evans WP, Garver PR et al. (1994) Percutaneous large-core needle breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 193:359-64.

Petrides PE: Tumorgewebe. In: Löffler G und Petrides PE (Hrsg.): *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin Heidelberg New York (1997) S.1090-1113.

Peyster R and Kalisher L (1979) Galactography. *Rev Interam Radiol* 2: 57-61.

Pike MC (1987) Age related factors in cancer of the breast, ovary, and endometrium. *J Chron Dis* 40(Suppl 2):595-695.

Pilleron JP (1975) Nipple discharges without palpable tumor. *J Gynecol Obstet Biol Repord* 4(Suppl 2):45-57.

Powell DE and Stelling CB: *The diagnosis and detection of breast disease*. Mosby, St. Louis (1994) S. 192-200.

Purcel E (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37-43.

Raju U and Vertes D (1996) Breast papillomas with atypical hyperplasia: a clinicopathologic study. *Hum Pathol* 27(11):1231-1238.

Revel D, Brasch RC, Paajanen H, Rosenau W, Grodd W, Engelstad B, Fox P and Winkelhake J (1986) Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma. *Radiology* 158:319-323.

Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg R, Brambs HJ und Tomczak R (1997a) Der unklare Mammabefund: Wert der negativen MR-Mammographie zum Tumorausschluss. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 167(4):392-398.

Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Bambs HJ and Tomczak R (1997b) MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 70(833):452-458.

Ries E (1930) Diagnostic lipiodol injection into milk ducts followed by abscess formation. *Am J Obstet Gynecol* 20:414-416.

Rimsten A, Skoog V and Stenkvis B (1976) On the significance of nipple discharge in the diagnosis of breast disease. *Acta Chir Scand* 142(7):513-518.

Rongione AJ, Evans BD, Kling KM and Mc Fadden DW (1996) Ductography is a useful technique in evaluation of abnormal nipple discharge. *Am Surg* 62:785-788.

Ross RJ, Thompson JS, Kim K and Baily RA (1982) Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 143:195-205.

Rossouw JE and Anderson GL (2002) Risks and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principle results of the women's health initiative controlled trial. *JAMA* 288(3):321-333.

Rovno HDS, Siegelman ES, Reynolds C, Orel SG and Schnall MD (1999) Solitary intraductal papilloma: findings at MR imaging and MR galactography. *AJR Am J Roentgenol* 172:151-155.

Saddik M, Lai R, Medeiros LJ, McCourty A and Brynes RK(1999) Differential expression of cyclin D1 in breast papillary carcinomas and benign papillomas: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 123(2):152-156.

Samejima N and Yamazaki K (1988) A study on the vascular proliferation in tissues around the tumor in breast cancer. *Jpn J Surg* 18(3):235-242.

Schleicher UM and Ammon J (1998) Mode of breast cancer detection: a study from German Maas-Rhine-EUREGO. *Eur J Cancer Prev* 7(Suppl 1):41-46.

Scott DW (1982) Anxiety, critical thinking and information processing during and after breast biopsy. *Nurs Res* 32(1):24-28.

Shweiki D, Itin A, Soffer D and Keshet E (1992) Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359(Suppl 6398):843-845.

Sickles EA, Filly RA and Callen PW (1983) Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. *AJR Am J Roentgenol* 140(Suppl 5):843-845.

Tabàr L and Gad A (1981) Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology* 138:219.

Tabàr L, Dean PB and Péntek Z (1983) Galactography: The diagnostic procedure of choice for nipple discharge. *Radiology* 149:31-38.

Tavassoli FA: Pathology of the breast. Appleton & Lange, Norwalk (1992) S. 193-229.

Taylor R and Boyages J (2001) Estimating risk of breast cancer from population incidence of widespread mammographic screening. *J Med Screen* 8(2):73-76.

Teboul M (1988) A new concept in breast investigation: echo-histological acino-ductal analysis or analytic echography. *Biomed Pharmacother* 42:289-296

Teh W and Wilson AR (1998) The role of ultrasound in breast cancer screening. Consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 34(4):449-450.

Thomas C: Spezielle Pathologie. Schattauer, Stuttgart New York (1996) S. 432-442.

Tominaga S and Kuroishi T (1995) Epidemiology of breast cancer in Japan. *Cancer Lett* 90(1):75-79.

Tot T, Tabàr L and Dean TB (2000) The pressing need for better histologic-mammographic correlation of the many variations in normal breast anatomy. *Virchows Arch* 437(4):338-344.

Van Zee KJ, Ortega Pérez G, Minnard E and Cohen MA (1998) Preoperative galctography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer* 82:1874-1880.

Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M and Heywang-Kobrunner SH (1998) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 9(1):17-43.

Weidner N, Semple JP, Welch WR and Folkman J (1991) Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive carcinoma. *N Engl J Med* 324:1-7.

Weidner N, Folkman J, Possa F, Bevilacqua P, Allred EN, Morre DH, Meli S and Gaspani G (1992) Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:1875-1887.

Weind KL, Maier CF, Rutt BK and Moussa M (1998) Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions: implications for imaging modalities. *Radiology* 208(2):477-483.

Weinmann HJ, Laniado M and Mützel W (1984). Pharmacokinetics of Gadolinium-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 16:167-172

Wellings SR and Jensen HM (1973) On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 50:1111-1116.

Wittekind C und Riede UN: Brustdrüse In: Riede UN und Schäfer HE (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme, Stuttgart New York (1999) S. 951-961.

Woods ER, Helvie MA, Ikeda DM, Mandell SH, Chapel KL and Adler DD (1992) Solitary breast papilloma: comparison of mammographic, galactographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 159:487-491.

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dipl.- Chem. W. A. Kaiser danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine freundliche Unterstützung und seine zeitintensive engagierte Betreuung, sowie für seinen hilfreichen Rat bei der Durchführung und Erstellung der Arbeit.

Ich danke meinen „Mitreitern“ Kirsti Alkenbrecher, Pascal Baltzer, Gunilla Gust, Aimée Herzog und Anke Simon für die nette Zusammenarbeit und die menschliche und fachliche Hilfestellung bei der Sammlung der Daten.

Frau Dr. med. Dorothee Fischer danke ich besonders herzlich für ihre Unterstützung und ihre Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Christiane Marx, Herrn Dr. med. Martin Freesmeyer und Frau Dr. med. Susanne Wurdinger für ihre Hilfsbereitschaft und ihre freundliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

10. Lebenslauf

Name: Vera Schlotzer
Geburtsdatum: 16. Februar 1979
Geburtsort: Heidelberg
Familienstand: ledig

1985 – 1989 Besuch der Grundschule Eppingen

1989 – 1998 Besuch des Gymnasiums Eppingen

1998 Abitur mit Auszeichnung

1998 - 2000 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

15. Physikum

ab 2000 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich- Schiller-Universität Jena

Jena, den 04.08.03

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. WA Kaiser, Dr. med. D Fischer, Dr. med. M Freesmeyer, Dr. med. C Marx, Dr. med. S Wurdinger, Fr. A Brandstädt, Fr. K Alkenbrecher, Herr P Baltzer, Fr. G Gust, Fr. A Herzog und Fr. A Simon,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 04.08.03